



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **328733**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 31/357 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 36/18 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

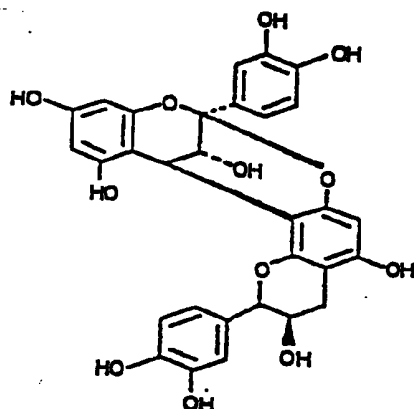
Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20012944	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1999.12.13 PCT/EP99/09854
(22)	Inng.dag	2010.02.17	(85)	Videreføringsdag	2010.02.17
(24)	Løpedag	1999.12.13	(30)	Prioritet	1998.12.18, IT, MI98A002732
(41)	Alm.tilgj	2001.06.14			
(45)	Meddelt	2010.05.03			
(73)	Innehaver	Indena SpA, Viale Ortles, 12, IT-20132 MILANO, Italia			
(72)	Oppfinner	Ezio Bombardelli, Via Val di Sole, 22, IT-20141 MILANO, Italia			
		Paolo Morazzoni, c/o Indena SpA, Viale Ortles, 12, IT-20139 MILANO, Italia			
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Fosfolipidkomplekser av proantocyanidin A2, farmasøytisk sammensetning inneholdende kompleksene og anvendelse derav			
(56)	Anførte publikasjoner	US 5,648,377			
(57)	Sammendrag				

Fosfolipidkomplekser av proantocyanidin A2 er nyttige ved forebygging og behandling av patologiske tilstander på aterosklerotisk basis.

Foreliggende oppfinnelse vedrører fosfolipidkomplekser av proantocyanidin A2 samt anvendelse derav for fremstilling av medikamenter for profylakse og terapi av aterosklerose, og myokardialt og cerebralt infarkt, samt en farmasøytisk sammensetning inneholdende kompleksene.

- 5 Proantocyanidin A2 eller 8,14-metano-2H, 14H-1-benzopyrano[7,8-d](1,3)benzodioxosin-3,5,11,13,15-pentol-2,8-bis-(3,4-dihydroksyfenyl)3,4-dihydro[2R-2 α ,3 α ,8 β ,14 β ,15R] med formel (I):



(I)

- ble isolert fra frø av *Aesculus hippocastanum* (Tetrahedron Lett., 429 1966). Den terapeutiske anvendelse av proantocyanidin A2 som cikatrikasjon (arrdannelse),
 10 cytobeskyttende, anti-magesår, venotonisk, vasobeskyttende og anti-peroksdativt middel er beskrevet i EP-A-210785 (4. februar 1987).

- US 5,648,377 beskriver formuleringer som omfatter en kombinasjon av lipofile og hydrofile antioksidanter som er nyttige for behandlingen av fysiopatologiske tilstander som vedrører en overproduksjon av fri radikaler, som omfatter
 15 aterosklerose. Proantocyanidin A2 er angitt som en hydrofil antioksidant mens fosfolipider er anvendt som overflateaktive stoffer.

Det er nå overraskende blitt funnet at fosfolipidkompleksene av proantocyanidin A2 utviser en markert anti-aterosklerotisk aktivitet både hos dyr og mennesker når administrert systemisk, fortrinnsvis gjennom oral rute.

- 20 Kompleksene av oppfinnelsen kan bestå av naturlige eller syntetiske fosfolipider, slik som lecitiner, fosfatidylcholin, fosfatidylserin, fosfatidyletanolamin. Forholdet av proantocyanidin A2 til fosfolipider varierer fra 2:1 til 1:2, og er fortrinnsvis

omkring 1:1,5 v/v. Et spesielt foretrukket kompleks er det med soya-fosfatidylcholin.

Kompleksene ifølge oppfinnelsen er fremstilt ved å omsette en løsning av fosfolipidet med en løsning av proantocyanidin A2 i egnede løsemidler, slik som
 5 acetone, etylacetat, etanol, og deretter å konsentrere reaksjonsblandingen under redusert trykk for å oppnå en tykk rest som kan males.

Kompleksene ifølge oppfinnelsen forebygger eller reduserer doseavhengig dannelsen av aterosklerotisk plakk. Aktiviteten ble bevist i kaninfôr med en hyperkolesterolemisk diett for å indusere aterosklerotiske lesjoner lignende de
 10 hos mennesker ved det vasale nivå, spesielt ved aorta-buen, ventral aorta, karotider og cerebrale kar. I modellen forandrer de ovennevnte fosfolipidkomplekser makro- og mikroskopiske vaskulære tilstander som reduserer, sammenlignet med ubehandlede dyr, både antallet og alvorligheten av de ateromatøse plakk, med overraskende vaskulær vevfordeler. I en annen
 15 aterosklerotisk modell, med formålet av cerebral beskyttelse hvori den vasale lumen av det kanin-interne karotid har blitt kirurgisk redusert under administrering av hyperkolesterolemisk diett rik på mettet fett, ble en nedgang i karotidobstruksjon, en reduksjon av vasale veggtykkelser og økning i overlevelse av dyrene observert. Aterosklerotiske pasienter viste etter 6 måneders behandling en
 20 reduksjon av karotidobstruksjon grunnet ateromatøse plakk og en forbedret karotidflyt, evaluert ved Doppler-ultrasonografi.

Fosfolipidkompleksene av proantocyanidin A2 kan anvendes i egnede administrasjonsformer for den orale rute slik som tabletter, myke eller harde
 25 gelatinkapsler, ved doseringer varierende fra 50 til 500 mg to/tre ganger daglig, avhengig av alvorligheten av sykdommen. Fremstillingen av de farmasøytiske formuleringer kan utføres ifølge konvensjonelle teknikker og eksipienter.

De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen i større detalj.

Eksempel 1

Fremstilling av komplekset av Proantocyanidin A2 med fosfatidylcholin

30 En løsning av 1577 g fosfatidylcholin i 5 l etylacetat, holdt ved 70°C ble tilsatt med en løsning av 1 kg proantocyanidin A2 i 5 l acetone.

Blandingen ble refluksbehandlet under omrøring og fordampet til tørrhet under vakuum. Destillasjonsresten ble tørket under vakuum ved 50°C i 4 timer, deretter malt til den ønskede partikkelstørrelse.

Eksempel 2

5 32 New Zealand-kaniner ble delt i 4 grupper på 8 dyr hver, og behandlet som følger:

Gruppe 1): Kontroll, normal diett.

Gruppe 2): Hyperkolesterolemisk diett (0,2% v/v kolesterol).

10 Gruppe 3): Hyperkolesterolemisk diett + fosfolipidkompleks av proantocyanidin A2-ekstrakt (0,2% kolesterol + 2% v/v kompleks av eksempel 1).

Gruppe 4): Hyperkolesterolemisk diett + proantocyanidin A2-ekstrakt (0,2% kolesterol + mengde av proantocyanidin A2 ekvivalent til det tilstede i 2% v/v av komplekset av eksempel 1).

15 Etter 8 ukers behandling, under hvilket kolesterol, LDL/VLDL, HDL og triglycerider ble målt, ble dyrene avlivet.

Antallet, størrelsen og fordelingen av de aterosklerotiske lesjoner på toraks og abdominal aorta ble evaluert.

20 Aortastrimler ble festet og farget med Sudan IV for å visualisere lesjonene og for å evaluere det vasale kolesterol og mengden av oksidert kolesterol ved gasskromatografi.

Resultatene rapportert i den følgende tabell viser at behandlingen med fosfolipidkomplekser av proantocyanidin A2 senker på en statistisk signifikant måte aterosklerotiske lesjoner induisert ved hyperkolesterolemisk diett.

25

Tabell

<u>Behandling</u>	Områdeprosent av lesjonen
Gruppe 1	0,5%
Gruppe 2	34%
Gruppe 3	7,5%*
30 Gruppe 4	30%

* $p < 0,01$ sammenlignet med gruppe 2.

Eksempel 3**Kapsler inneholdende 500 mg fosfolipidkompleks av proantocyanidin A2**

Sammensetning

Kompleks av proantocyanidin A2 med

5	soya-fosfatidylcholin	150 mg
	Laktose	57 mg
	Modifisert stivelse	40 mg
	Magnesiumstearat	3,0 mg

Eksempel 410 **Gastro-resistente tabletter**

Kompleks av proantocyanidin A2 med soya-

fosfatidylcholin 200 mg

Mikrokrystallinsk cellulose 118 mg

Presipitert silika 3 mg

15 Magnesiumstearat 4 mg

Metakrylsyre anionisk polymer og

estere derav 12 mg

Talkum 8 mg

Magnesiumstearat 8 mg

20 Maisstivelse 5 mg

Arabic gummi 159 mg

Eksempel 5**Myke gelatinkapsler**

Kompleks av proantocyanidin A2 med

25 soya-fosfatidylcholin 216 mg

Peanøttolje 209 mg

Delvis hydrogenerte vegetabilske oljer 100 mg

Soyalecitin 5 mg

P A T E N T K R A V

1. Fosfolipidkomplekser av proantocyanidin A2.
2. Komplekser ifølge krav 1, hvori fosfolipider er valgt fra lecitiner, fosfatidylcholin, fosfatidyletanolamin, fosfatidylserin.
- 5 3. Komplekser ifølge krav 2, hvori fosfolipidet er fosfatidylcholin.
4. Komplekser ifølge ethvert av kravene 1 til 3, hvori vektforholdet av proantocyanidin A2 til fosfolipid varierer fra 2:1 til 1:2.
5. Anvendelse av kompleksene ifølge kravene 1 til 4 ved fremstilling av medikamenter for profylaktisk eller terapeutisk behandling av aterosklerose, og av myokardialt og cerebralt infarkt.
10
6. Anvendelse ifølge krav 5, hvori den unitære dosering av medikamentet varierer fra 50 til 500 mg av aktiv ingrediens.
7. Anvendelse ifølge krav 5 eller 6, hvori medikamentet administreres ved den orale rute.
- 15 8. Anvendelse ifølge krav 7, hvori medikamentet er i form av myke eller harde gelatinkapsler eller tabletter.
9. Farmasøytisk sammensetning inneholdende som aktiv ingrediens et kompleks ifølge kravene 1 - 4.