



H U 0 0 0 2 1 8 9 2 5 B

(19) Országkód

HU

MAGYAR
KÖZTÁRSASÁGMAGYAR
SZABADALMI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

218 925 B

(21) A bejelentés ügyszám: 3814/91
(22) A bejelentés napja: 1991. 04. 06.
(30) Elsőbbségi adatok:
P 40 11 285.3 1990. 04. 06. DE
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/EP 91/00654
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 91/15214

(51) Int. Cl.⁷

A 61 K 31/7012

A 61 P 3/06

A 61 P 9/10

(40) A közzététel napja: 1992. 12. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2000. 12. 28.

(72) Feltalálók:

dr. Schneider, Werner, Koblenz (DE)
Schäfer, Hans-Ludwig, Erbach-Ernstbach (DE)

(73) Szabadalmaz:

Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH,
Darmstadt (DE)

(74) Képviselő:

dr. Kiss Ildikó, DANUBIA Szabadalmi
és Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54) **Eljárás hiperlipidémia és/vagy ateroszklerózis kezelésére alkalmas,
hatóanyagként galakturonsav-származékokat tartalmazó orálisan
adagolható gyógyszerkészítmények előállítására**

KIVONAT

A találmány szerinti eljárással előállított, orálisan adagolható gyógyászati készítmények hatóanyagként
– egy (I) általános képletű galakturonsavat – a képletben

R₁ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

R₂ jelentése hidrogénatom és

R₃ jelentése hidrogénatom –;

– vagy egy tercier vagy kvaterner amin anioncserélőt
tartalmazó (I) általános képletű galakturonsav-étért,
és/vagy -acetált – a képletben
éter esetében

R₁ és R₃ jelentése hidrogénatom,

R₂ jelentése –CH₂–R₄-csoport,
acetál esetében

R₁ jelentése hidrogénatom,

R₂ és R₃ jelentése együttesen (A) általános képletű csoport,

ahol

R₄ jelentése (B) általános képletű csoport,
amelyben
tercier amin esetén

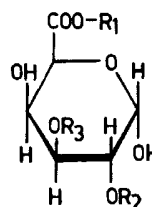
R₅ jelentése hidrogénatom,
és kvaterner amin esetén

R₅ jelentése metilcsoport vagy –(CH₂)_m–CH₃ és

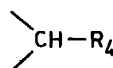
R₆ jelentése –(CH₂)_m–CH₃, mimellett

m értéke 1 és 5 közötti egész szám –

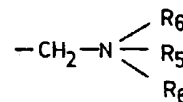
tartalmaznak, és hiperlipidémia és/vagy ateroszklerózis
kezelésére és megelőzésére alkalmazhatók.



(I)



(A)



(B)

A találmány orálisan beadható, anyagcserezavarok kezelésére, valamint megelőzésére, különösen a lipid- és koleszterin-anyagcsere, tehát a hiperlipidémia, valamint az ateroszklerózis befolyásolására alkalmas gyógyszer előállítására szolgáló eljárásra vonatkozik.

A nyugati ipari országokban hosszabb ideje megfigyelhető, hogy az anyagcserezavarok, ezen belül a zsíranyagcserezavarok gyorsan emelkednek, amelynek fő oka a túltápláltság és az ezzel egyidejű mozgáshiány. Általában bizonyos lipidek magasabb szintje alakul ki a vérben, amely megnöveli az ateroszklerotikus szív- és a perifériás véredény megbetegedések kockázatát. A zsírok mellett proteinfilm által (Ó- vagy β -globulin) stabilizált legkisebb cseppek formájában (Chylomikronok) mozognak a véráramban.

A bőséges húsfogyasztás gyakran túlzott koleszterinkínálathoz vezet, mivel ezek a szteroidok már kielégítő mennyiségben bioszintetizálódnak az emberi májban. A koleszterinszint természetes szabályozó mechanizmusát megzavarja a zsírban gazdag táplálkozás és ez a plazmakoleszterin állandó növekedéséhez vezet. A nehezen oldható koleszterin többek között az aorta falán, a szem szaruhártyájában és a szemlencsében tárolódik. A megnövekedett vérkoleszterinszint legalább részben felelős az artériás érelmeszesedés kialakulásáért. A hiperkoleszterinémia egyike a hiperlipidémiát mindig kísérő anyagcserezavarnak, amely például a Diabetes mellitus esetében nagyon kifejezett lehet.

A hipertrigliceridémia=hiperlipidémia patogenezis kusan különböző, tünetileg hasonló körképeit, azaz a vérszérumnak a Chylomikronok (1 nm átmérő méretig terjedő, semleges, zsír-dús cseppecskék) által előidézett zavarosságát, és a hiperkoleszterinémiát, azaz a koleszterin mennyiségének 200 mg fölé emelkedését a vérplazmában hiperlipoproteinémia, illetve hiperlipidémia gyűjtőfogalommal foglalják össze (lásd Pschyrembel, Klin. Wörterbuch).

A hiperlipoproteinémia gyógyítására napjainkig túlnyomórészt az α -(p-klór-fenoxi)-izovajsav-etil-észtert, az α -(p-klór-fenoxi)-izovajsav és a nikotinsav sóit, valamint nikotinsav-származékokat, anioncserélő műgyantákat és számos kombinációs készítményt alkalmaznak.

Az anioncserélő műgyanták kémiai és fizikai tulajdonságaik folytán gyakran jelentős gasztrointesztinális károsodásokhoz vezetnek. Ezek ioncserélő tulajdonságuk miatt hátrányosan befolyásolhatják más gyógyszerek, valamint természetes ásványi anyagok reszorpcióját.

Eddig nem váltak ismertté olyan növényi alapú gyógyszerek, amelyek a tárgyalt anyagcserezavarok kezelésére alkalmazhatók. Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy a galakturonsav hipokoleszterinémiás hatást mutat. Az alábbiakban ismertetett kísérletekkel bizonyítottuk, hogy a galakturonsavnak, illetve ennek a savnak bizonyos származékainak a bevétele a szérumkoleszterin jelentős csökkenéséhez vezet. Bebizonyosodott továbbá hogy ezek a vegyületek, illetve vegyületosztályok nagyon jól megfelelnek a hiperlipidémia és ateroszklerózis kezelésére.

A találmány ezért elsősorban a galakturonsavat, különösen az (I) általános képletű α -D-galakturonsavat

– e képletben R_1 , R_2 és R_3 mindegyike hidrogénatomot jelent – tartalmazó hiperlipidémia és/vagy ateroszklerózis megelőzésére és kezelésére szolgáló orális gyógyászati készítmény előállítására irányul.

5 A találmány tárgyát képezi a galakturonsav metilészterét – az (I) általános képletben
 R_1 metilcsoportot,
 R_2 és R_3 mindegyike hidrogénatomot jelent –
 10 tartalmazó orális gyógyászati készítmények előállítása is az előbbieken megadott célra.

A találmány tárgyát képezik továbbá a tercier vagy kvaterner amin anioncserélőt tartalmazó galakturonsav-étert és/vagy -acetált, különösen α -D-galakturonsav-étert és/vagy -acetált tartalmazó orális gyógyászati
 15 készítmények előállítása is a fent megadott célra, ahol az (I) általános képletben
 éter esetében

R_1 és R_3 jelentése hidrogénatom,
 R_2 jelentése $-\text{CH}_2-\text{R}_4$ -csoport,
 20 acetál esetében
 R_1 jelentése hidrogénatom,
 R_2 és R_3 jelentése együttesen (A) általános képletű csoport, az (A) általános képletben

R_4 jelentése (B) általános képletű csoport,
 25 amelyben tercier amin esetében
 R_5 jelentése hidrogénatom
 és kvaterner amin esetében
 R_5 jelentése metilcsoport vagy $-\text{[CH}_2\text{]}_m-\text{CH}_3$ és
 R_6 jelentése $-\text{[CH}_2\text{]}_m-\text{CH}_3$, mimellett
 30 m értéke 1-től 5-ig terjedő egész szám.

A találmány értelmében a fenti gyógyászati készítményeket úgy állítjuk elő, hogy az ismert módon előállított hatóanyagot közvetlenül, vagy gyógyszer-talig elfogadható hordozóanyaggal és/vagy egyéb segédanyaggal összekeverve hiperlipidémia és/vagy ateroszklerózis kezelésére vagy megelőzésére alkalmas,
 35 orálisan adagolható gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

A tisztán szintetikus úton előállított gyógyszerekkel szemben a fent nevezett hatóanyagok a természetes tápanyag-alkotórészek közé tartoznak. A vegyületek beadhatók granulátum, szirup vagy szuszpenzió formájában.

A biomorfózis kóros lefolyásának kezelésére és megelőzésére, különösen a lipidháztartás, mint amilyen ateroszklerózis esetén az anyagcsere-kisiklások és érelváltozások, diabétesis érelváltozások, ideghártya-bevérzések okozta károsodások kezelésére és megelőzésére a találmány szerinti hatóanyagból körülbelül 10–50 g
 45 mennyiséget adunk be átlagosan naponta. Ezeket a főtekezéseknél kell bevenni.

A JP 59 206 045 és J 59 206 046–A (JP–080778) szabadalmi leírásokból ismert, hogy a galakturonsav polimerek alkalmasak hiperlipidémia és ateroszklerózis megelőzésére és kezelésére, de csak kizárólag extrakorporális alkalmazással. A hatás azon alapul, hogy a polianion szerkezetű poligalakturonsav a lipoproteinek abszorbeálja. A találmány szerinti eljárással előállított gyógyászati készítmények ezzel szemben orálisan
 50 beadhatók.

A FR 2103290 szabadalmi leírásban metanollal észterezett 1,4- α -glikozidos kötésű poligalakturonsavakat (közelebbről pektint) ismertetnek, amelyek rostos szerkezetűek. Ezek a rostos módosulatok vízben gyakorlatilag nem oldódnak, viszont nagy mennyiségű vizet kötnek meg, és azzal ragacsos masszát alkotnak. Ezért ezeket nem lehet gyógyászatilag hatásos dózisban bevenni. Ez az oka annak, hogy ezeket a rostos észterezett poligalakturonsavakat koleszterinszint csökkentésére diétás kenyér komponenseként javasolják adagolni, de csak 1–10 tömeg% mennyiségben a készítmény össztömegére vonatkoztatva. Hasonlóképpen a J5 4119–038 számú szabadalmi leírásban ismertetik, hogy a pektin, valamint a nagy- és kismolekula-tömegű metoxi-pektin a pektin mellett élelmiszerekben adalékanyagként kis mennyiségben (5–10 tömeg%-ban) alkalmazható a koleszterinszint csökkentésére.

Ezzel ellentétben a találmány szerinti gyógyászati készítményekben a galakturonsavak és polimerjeik orális adagolása problémamentes. A technika állásánál ugyanis abból indultak ki, hogy a – többek között galakturonsavból felépített – biopolimerek rostos szerkezete elengedhetetlen a terápiás hatáshoz. A találmány alapját ezzel szemben az a felismerés képezi, hogy a rostos szerkezet nem elengedhetetlen, és a monomer galakturonsav hasonló terápiás aktivitással rendelkezik, mint a rostos galakturonsav-származék, a hatás módja azonban eltérő. A galakturonsav monomerek, illetve származékaik szérumkoleszterin-szintet csökkentő in vivo hatására a technika állásából nem lehetett következtetni. A technika állásából (J 54119038 és FR 2103290) ismert nagy polimerizációs fokú pektinek, illetve származékaik szérumkoleszterin-szintet csökkentő hatása arra vezethető vissza, hogy a koleszterinreszorpciót a gyomor-bél rendszerben csökkentik. Ennek oka abban keresendő, hogy a C_6 -karboxilcsoport révén a polianionos pektin képes a koleszterint abszorbeálni. Ismert, hogy a tápanyagok reszorpciója a vékonybélben megy végbe [K. Jungermann, H. Möhler, Biochemie (1980), 139–142. oldal, különösen a 4.18 ábra]. Másrészről ismert az is, hogy emlőszőben a pektinázok hiányában a nagy molekulájú, szálas pektinek (például az FR 2103290 szerinti pektinek) a gyomor-bél rendszerben nem reszorbeálódnak, hanem azokat a vastagbélben a bélbaktériumok bontják le [W. Fischer, H. Weinland, Stoffwechsel der Galactose und Ihrer Derivate (1965) 147. és 158. oldal], így azok az egész vékonybélrendszerben immobilizáló mátrixként működve abszorbeálják a koleszterint, ezáltal gátolják a koleszterin reszorpcióját.

Eltérőek a viszonyok a galakturonsav monomerjei esetén. Ezek – ugyanúgy, mint a koleszterin – a vékonybélben reszorbeálódhatnak [W. Fischer, H. Weinland, Stoffwechsel der Galactose und Ihrer Derivate (1965) 147. oldal], ezért meglepő, hogy a koleszterinrel együtt reszorpcióképes monomer egyedül is képes a vér koleszterinszintjét csökkenteni. Ilyen hatás a technika állásából eddig nem volt ismert, és szakember számára nem volt előre várható sem. A találmány szerinti

derivatizálással és módosítással a galakturonsav hatása még növelhető is.

Az alábbiakban ismertetett példák bizonyítják, hogy az α -D-galakturonsav, amely a pektin monomere, hipokoleszterinemiás hatást mutat a szérumban. A galakturonsav, szemben a pektinnel, vízben jól oldható és ezért, mint említettük, nehézség nélkül bevehető. A koleszterinémia kezelése α -D-galakturonsavval viszonylag problémamentes. Toxikus hatása nem ismert. Az α -D-galakturonsav a növényvilágban gyakran előforduló cukor. Ha a pektinmonomer három C–O-csoportja közül kettőhöz acetál kötéssel DEAE-anioncserélő csoportot kapcsolunk, akkor a galakturonsav koleszterint csökkentő hatása hörcsögműkísérletekben mintegy megkétszereződik.

Említésre méltó az a tény is, hogy az α -D-galakturonsav helyett a β -D-galakturonsavat is lehetne a találmány szerint alkalmazni. Ez utóbbi azonban sokkal drágább, ezért rendszerint az α -D-galakturonsavat alkalmazzuk.

A későbbiekben közölt kísérletek egyértelműen alátámasztják, hogy a galakturonsav szedése a koleszterin és a lipidkoncentráció csökkenéséhez vezet, amelyek legalábbis részben felelősek a hiperlipidémia és/vagy az ateroszklerózis kialakulásáért.

Az alább ismertetésre kerülő kísérleti eredmények azt mutatják, hogy valamennyi itt vizsgált α -D-galakturonsavat tartalmazó anyag hatásos. A galakturonsav savcsoportjának metilezése csak kismértékben befolyásolja az α -D-galakturonsav hatékonyságát.

Valamely anioncserélő csoporttal végzett helyettesítés azonban ismételtelen jelentősen növeli a hatékonyságot. Ez a növekedés a DEAE-oldalcsoport tercier nitrogénjének anioncserélő kapacitásától függ. A hatásnövekedést biztosan elérjük más tercier vagy kvaterner amint tartalmazó anioncserélő csoporttal is. Ezen okok miatt nyilvánvaló, hogy valamennyi oltalmazni kívánt anyag hipolipidemiás és antiateroszklerotikus hatású gyógyszerként is hatásos.

40 Farmakológiai vizsgálat

A galakturonsav és származékai rendszerint jól elviselhetők. A galakturonsav polimerek LD₅₀ értéke patkányok, hörcsögek és nyulak esetében jóval meghaladja a 10 g/kg értéket. A többi fent említett vegyület is hasonlóan jó elviselhetőséget mutat. A táplálék természetes alkotórészeivel való rokonságuk, illetve azokhoz tartozásuk miatt biztosra vehető a vegyületek veszélytelensége.

45 Preklinikai vizsgálat

50 1. példa

A csoportok mindegyikében 20 db hím aranyhörsöget 4 hétig lipidemiás étrenden (hörsögtakarmány és 2% koleszterin) tartottuk. A kezelt csoport táplálékát 5% galakturonsavval egészítettük ki. A napi dózis 4–5 g/testtömeg-kg közötti érték volt.

4 hét után megöltük az állatokat és mértük a szérum és a máj lipidkoncentrációját. A mérések eredményét az 1., 2. és 3. táblázatban foglaltuk össze.

A galakturonsav négyhetes kezelés után szignifikánsan csökkentette a szérumban 20%-kal az összes-

koleszterin koncentrációját, 20%-kal a HDL-koleszterin, 23%-kal az LDL-koleszterin, 20%-kal a VLDL- és az LDL-koleszterin és 19%-kal a szabad koleszterin koncentrációját ($p \leq 0,05$). Ezenkívül a galakturonsav szignifikánsan csökkentette a szérumban 18%-kal az összes lipid koncentrációját és 17%-kal a foszfolipid koncentrációját. Továbbá az összeslipid-koncentráció a májban szignifikánsan 34%-kal csökkent.

2. példa

Különböző galakturonsav-származékok hipolipidemiás aktivitását vizsgáltuk.

A lipidcsökkentő hatás vizsgálatára a hörcsögmódel-kísérletet választottuk. Ebben a modellkísérletben az állatokban koleszterintartalmú takarmánnyal kifejezett hiperlipidémiát fejlesztünk ki, az állatokban mintegy 6 hónap múlva a hiperlipidaemia következtében ateroszklerotikus változások figyelhetők meg.

Az állatokat véletlenszerűen 20 állatból álló csoportokra osztottuk, és 4 héten keresztül kezeltük. A kontrollcsoportot (1. csoport) 2% koleszterinnel dúsított takarmányon (lipidémiás étrenden) tartottuk. A kezelt csoportok (2–6. csoport) lipidémiás étrendjét 5% vizsgált anyaggal egészítettük ki, az alábbiak szerint:

1. csoport: kontroll
2. csoport: pektin (összehasonlító példa)
5. csoport: α -D-galakturonsav
6. csoport: O-2-dietil-aminoetil- α -D-galakturonsav

Az eredményeket a 4. táblázatban ismertetjük. Az eredmények jól mutatják, hogy az anioncserélő aminnal ételezett galakturonsav hatása ismét meghaladta a galakturonsav hatását.

Az is nyilvánvaló a fenti eredményekből, hogy a rostos szerkezet – amely a pektinre jellemző – nem szükséges a lipidcsökkentő hatáshoz.

A rostos szerkezetű vegyületek monomerje is mutat lipidcsökkentő hatást, ami az ateroszklerotikus változások csökkenéséhez vezet. A monomerek előnye a polimerekkel szemben, hogy vízzoldhatók, és ezáltal könnyen bevehetők.

3. példa

A 2. példában leírtak szerint vizsgáljuk a különböző galakturonsav-származékok hatását a szérumban a lipidkoncentrációjára. Az egyes csoportokat az alábbiak szerint kezeltük:

1. csoport: kontroll
2. csoport: α -D-galakturonsav
5. csoport: α -D-galakturonsav-2,3-O-dietil-amino-etil-dén (acetál)
6. csoport: 2-dietil-amino-etil- α -D-galakturonsav (tercier amin)
7. csoport: 2-trietil-amino-etil- α -D-galakturonsav (kvaterner amin)

Az eredményeket az 5. táblázatban ismertetjük.

Az eredmények jól mutatják, hogy valamennyi vizsgált származék csökkenti a szérumban a lipidkoncentrációját, az anioncserélő aminosav tartalmú galakturonsav-származékok hatása nagyobb, mint a többi vizsgált származéké ebben az esetben is.

1. táblázat

Koleszterinkoncentráció a hörcsögszérumban 4 hetes kezelés után ($n=20$ /csoport)

Középérték [mg/dl] $\pm$ standard eltérés (SD)

	Kontroll	Galakturonsav
Összes koleszterin	340	271*
SD	± 53	± 31
D		-20
HDL-koleszterin	148	118*
SD	± 23	± 21
D		-20
LDL-koleszterin	151	117*
SD	± 42	± 24
D		-23
VLDL-koleszterin	42	36
SD	± 10	± 12
D		-14
VLDL- + LDL-koleszterin	192	153*
SD	± 47	± 22
D		-20
Szabad koleszterin	118	96*
SD	± 28	± 19
D		-19

D=eltérés %-ban a kontrollcsoportra vonatkoztatva

* szignifikancia $p \leq 0,05$

2. táblázat

Lipidkoncentráció a hörcsögszérumban 4 hetes kezelés után ($n=20$ /csoport)

Középérték [mg/dl] $\pm$ standard eltérés (SD)

	Kontroll	Galakturonsav
Összes lipid	1295	1060*
SD	± 177	± 153
D		-18
Foszfolipid	389	322*
SD	± 48	± 40
D		-17
Triglicerid	202	216
SD	± 76	± 82
D		+7

3. táblázat

Lipidkoncentráció hörcsögmájban (mg/g nedves tömeg) 4 hetes kezelés után (n=20/csoport)
Középérték [mg/g nedves tömeg] ± standard eltérés

	Kontroll	Galakturonsav
Koleszterin	30	27
SD	±3	±6

5

	Kontroll	Galakturonsav
D		-9
Összes koleszterin	169	111*
SD	±22	±25
D		-34

D=eltérés %-ban a kontrollcsoportra vonatkoztatva
szignifikancia p≤0,05

4. táblázat

Lipidkoncentráció hörcsögszérumban 4 hetes kezelés után (n=20/csoport)
Középérték (mg/dl) ± standard eltérés (SD)

	1. csoport	2. csoport	5. csoport	6. csoport
Koleszterin	414 ±54	303* ±49	281* ±47	181*,a,c ±31
LDL-koleszterin	199 ±63	141* ±36	128* ±27	76*,a,c ±22
Összes lipid	1563 ±151	1221* ±154	1160* ±153	769*,a,c ±111

* szignifikancia p≤0,05 a kontrollcsoportra vonatkoztatva;

a) szignifikancia p≤0,05 a 2. csoportra vonatkoztatva;

c) szignifikancia p≤0,05 az 5. csoportra vonatkoztatva.

5. táblázat

Lipidkoncentráció hörcsögszérumban 4 hetes kezelés után (n=20/csoport)
Középérték (mg/dl) ± standard eltérés (SD)

	1. csoport	2. csoport	5. csoport	6. csoport	7. csoport
Összes koleszterin ±	423 ±61	289* ±52	262* ±46	197* ±46	185* ±31
LDL-koleszterin	211 ±58	136* ±37	127* ±33	79* ±33	71* ±21
Összes lipid	1445 ±141	1069* ±152	1025* ±132	1025* ±132	753* ±113

* szignifikancia p≤0,05 a kontrollcsoportra vonatkoztatva

A találmány szerinti orálisan adagolható gyógyászati készítményeket az alábbi példákkal szemléltetjük.

A) példa

Por

A por formában lévő hatóanyagot megfelelő, porított ízjavító anyagokkal, például citrom- vagy narancs-aromával összekeverjük, és a keveréket 5 g-os tasakokba kiszereljük.

B) példa

Szirup

A hatóanyagot 10 vegyes % koncentrációban oldjuk vizes cukoroldatban.

C) példa

Oldat

A hatóanyagból 10 vegyes %-os vizes oldatot készítünk, és az oldatot megfelelő konzerválószerrel stabilizáljuk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás gyógyászati készítmény előállítására, amely hatóanyagként
- 45 – egy (I) általános képletű galakturonsavat – a képletben
- R₁ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,
- R₂ jelentése hidrogénatom, és
- R₃ jelentése hidrogénatom –;
- 50 – vagy egy tercier vagy kvaterner amin anioncserélőt tartalmazó (I) általános képletű galakturonsav-éter, é/vagy -acetált – a képletben
- éter esetében
- R₁ és R₃ jelentése hidrogénatom,
- 55 R₂ jelentése –CH₂–R₄-csoport,
- acetál esetében
- R₁ jelentése hidrogénatom,
- R₂ és R₃ jelentése együttesen (A) általános képletű csoport,
- 60 ahol

R₄ jelentése (B) általános képletű csoport, amelyben

tercier amin esetén

R₅ jelentése hidrogénatom

és kvaterner amin esetén

R₅ jelentése metilcsoport vagy $-\text{CH}_2\text{]}_m-\text{CH}_3$ és

R₆ jelentése $-\text{CH}_2\text{]}_m-\text{CH}_3$, mimellett

m értéke 1 és 5 közötti egész szám –

tartalmaz, *azzal jellemezve*, hogy az ismert módon előállított hatóanyagot közvetlenül vagy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyaggal és/vagy egyéb segédanyaggal összekeverve hiperlipidémia és/vagy ateroszklerózis kezelésére vagy megelőzésére alkalmas, orálisan adagolható gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

5

