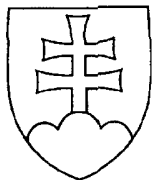


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

285900

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2006):

A61K 31/185
A61K 31/351
A61K 31/21
A61K 31/366
A61K 31/403
A61P 3/00

- (21) Číslo prihlášky: **1715-2001**
(22) Dátum podania prihlášky: **5. 6. 2000**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **4. 10. 2007**
Vestník ÚPV SR č.: **10/2007**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/138 008, 99830415.8**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **8. 6. 1999, 30. 6. 1999**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US, EP**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **5. 3. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **03/2002**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **17. 9. 2007**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP00/05091**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO00/74675**

(73) Majiteľ: **SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.P.A., Rome, IT;**

(72) Pôvodca: **Arduini Arduino, Rome, IT;**
Pescechera Alessandro, Ostia Lido, IT;
Carminati Paolo, Milan, IT;

(74) Zástupca: **PATENTSERVIS BRATISLAVA, a. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Použitie L-karnitínu alebo alkanoyl L-karnitínu na prípravu lieku na liečenie toxických alebo vedľajších účinkov vyvolaných inhibítorom HMG-CoA reduktázy**

(57) Anotácia:
Opisuje sa použitie L-karnitínu alebo alkanoyl L-karnitínu, v ktorom priamy alebo rozvetvený alkanoyl má 2 až 6 atómov uhlíka, alebo jednej z ich farmakologicky prijateľných solí na prípravu lieku na liečenie toxických alebo vedľajších účinkov vyvolaných podávaním inhibítora HMG-CoA reduktázy, najmä simvastatínu, lovastatínu, pravastatínu a fluvastatínu.

SK 285900 B6

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka použitia L-karnitínu alebo alkanoyl L-karnitínu na prípravu lieku na liečenie chorôb spôsobených poruchami lipidového metabolizmu a výhodného na prevenciu a liečenie toxických vedľajších účinkov indukovaných statínami.

Doterajší stav techniky

V rozvinutých krajinách sú veľmi časté kardiovaskulárne ochorenia na vyplývajúce z porúch lipidového metabolizmu. V Taliansku napríklad predstavujú viac ako 40 % úmrtnosti (Capocaccia R., Farchi G., Prati S. a kol.: La mortalita in Italia nell'anno 1989. Rapporto ISTISAN 1992/22). Vedomosti o vzťahu medzi cholesterolem a kardiovaskulárnym ochorením je založené na epidemiologických štúdiách, ktoré sa uskutočnili v posledných rokoch. Záver týchto štúdií naznačuje, že vývoj závažnej koronárnej aterosklerózy je tesne spojený s hladinami sérového cholesterolu (McGill H. C. Jr. a kol.: The International Atherosclerosis Project. Lab. Invest. 18: 463 - 653, 1968; Keys A.: Seven Countries: Death and Coronary Heart Disease. Harvard University Press, Cambridge, 1980).

V prípadoch hyperlipidémie vždy prvým opatrením je úprava návykov konzumácie jedla cestou vhodnej diéty. V dôsledku rozšírenej intolerancie na prísny diétny režim sa však vždy nedostavia dobré výsledky, a to v prípadoch veľmi závažnej hypercholesterolémie alebo pre prítomnosť genetického typu rezistencie.

Na dosiahnutie želaných výsledkov v týchto prípadoch, čo znamená návrat k normálnym hodnotám koncentrácie triglyceridov a cholesterolu, je potrebné siahnuť po farmakologickom liečení pomocou liekov znižujúcich lipidy. Táto kategória zahŕňa lieky, ktoré prednostne znižujú koncentrácie triglyceridov.

Lieky znižujúce cholesterol sú statíny, probukol a rezíny, medzi lieky znižujúce triglyceridy patria kyselina nikotínová a omega-3 mastné kyseliny.

Statíny (simvastatín, lovastatín, pravastatín, fluvastatín a podobné) sú inhibítory hydroxymetylglutaryl koenzým A (HMG-CoA) reduktázy. Inhibíciou tohto enzýmu sa znižuje syntéza cholesterolu v pečeni (Lancet 1994; 334: 1383 - 1389). Na kompenzáciu zníženého cholesterolu v bunkách pečene bunky syntetizujú viac receptorov pre lipoproteíny LDL a VLDL, ktoré sú tak vo zvýšenej miere odstraňované z krvi.

Statíny okrem toho spôsobujú nižšiu absorpciu cholesterolu z potravy v tenkom čreve a znižujú výdaj apoproteínu B prítomného v nízkohustotných lipoproteínoch (LDL).

Statíny sú tolerované lepšie ako iné látky znižujúce cholesterol, ale majú určité nedostatky: najčastejšie vedľajšie účinky spôsobené užívaním týchto liekov sú poruchy gastrointestinálneho traktu, kožná vyrážka a bolesť hlavy.

Veľa pacientov sa sťažuje na poruchy spánku (E. J. Schaffer, N. Engl. J. Med., 319: 1222, 1988; Lancet 339: 547, 29 February 1992) a u pacientov, ktorí užívali statíny v dávke 40 mg/kg (Schweiz, Med. Wochenschr., 1991 June 29; 121(26): 977 - 83) boli pozorované tiež významné zvýšenia aktivity pečenej transamináz (GOT a GPT) a CK pri porovnaní s bazálnymi hodnotami.

Okrem toho pacienti liečení simvastatínom majú vedľajšie účinky, akými sú myopatia, rabdomyolýza, bolesti svalov a zvýšenie CK v sére a zvýšenie LDL aktivity (Dedlpyre J. P. a Vermeulen A. (1991), Ann. Intern. Med. 114: 342; Bizzarro N. a kol., (1992), Clin. Chem. 38: 1504).

EP 0383432 opisuje kombináciu inhibítora HMG-CoA reduktázy a koenzýmu Q10 na liečenie myopatie kostrových svalov spôsobej statínmi.

Zistilo sa, že statíny spôsobujú u pacientov zníženie počtu úmrtí v dôsledku kardiovaskulárných ochorení, ale na druhej strane, zvýšenie úmrtnosti v dôsledku nádorov alebo úrazov (Davey-Smith G., Song F., Sheldon T. A., Cholesterol lowering and mortality: the importance of considering initial level at risk. BMJ 1993; 306: 1367 - 1373; Ravnskov U., Cholesterol lowering trials in coronary heart disease: frequency of citation and outcome. BMJ 1992, 305: 15 - 19). Mladé potkany liečené rôznymi látkami znižujúcimi cholesterol (simvastatín, lovastatín a pravastatín) majú znaky myopatie, zvlášť pri použití vysokých dávok simvastatínu (Reijneveld J. C. a kol., 1976, Pediatr. Res. 39: 1028 - 1035). Okrem toho Bhuiyan a kol. (Bhuiyan J. a Seccombe D.W., 1996, Lipids 31: 867 - 870) dokázal, že podávanie lovastatínu králikom spôsobuje významné zníženie L-karnitínu v pečeni a kostrových svaloch.

Výsledky pokusov na zvieratách a u ľudí predpokladajú, že na zníženie hladín cholesterolu by farmakologické liečenie statínmi malo byť použité len u pacientov s vysokým rizikom srdcových ochorení v krátkom čase (JAMA, 1996, 275: 55 - 60).

Rovnako na zníženie triglyceridov a cholesterolu sú dobre známe účinky mnohých alkanoyl karnitínov, predovšetkým L-karnitínu. US patent 4 268 524 opisuje terapeutický spôsob na zvýšenie hladín vysokohustotných lipoproteínov (HDL) tak, že dochádza selektívne k zníženiu pomeru LDL+VLDL : HDL v plazme u pacientov s rizikom kardiovaskulárneho ochorenia, u ktorých je tento pomer abnormálne vysoký. Tento spôsob zahŕňa denné podávanie 5 až 50 mg/kg alkanoyl karnitínu, alebo jednej z jej farmakologicky prijateľných solí.

Medzinárodná patentová prihláška WO 99/01126 opisuje použitie alkanoyl L-karnitínu v kombinácii so statínmi na liečenie chorôb porúch lipidového metabolizmu. WO 99/01126 neuvádza alebo nepredpokladá, že L-karnitín alebo alkanoyl L-karnitíny majú ochranný účinok na vedľajšie účinky indukované statínami.

Clin. Ter. 140 (Suppl.): 17 - 22, 1992 opisuje použitie L-karnitínu a nízkych dávok statínu (10 mg/kg), čo je menej ako hranica, pri ktorej statíny spôsobujú nežiaduce toxické vedľajšie účinky.

Clin. Ter. 140 (Suppl.): 17 - 22, 1992 nepredpokladá a ani neuvádza použitie alkanoyl karnitínu spolu s vysokými dávkami statínov, a ani nepredpokladá použitie karnitínu s vysokými dávkami statínov, čím by sa predišlo nežiaducim toxickým vedľajším účinkom.

Zverejnená japonská patentová prihláška č. 62126126 opisuje výživovú kompozíciu tvorenú spojením L-karnitínu, triglyceridov a zdrojom dusíka, ktorá je schopná zvýšiť liečebný účinok pri rôznych ochoreniach spôsobených hyperlipémiou a poruchami pečene. Japonská patentová prihláška č. 6212126 nepredpokladá a ani neopisuje použitie alkanoyl karnitínu spolu s vysokými dávkami statínu, a tiež nepredpokladá použitie karnitínu spolu s vysokými dávkami statínu, čím by sa predišlo nežiaducim toxickým vedľajším účinkom.

Podstata vynálezu

Predmetom predloženého vynálezu je použitie L-karnitínu alebo alkanoyl L-karnitínu, v ktorom priamy alebo rozvetvený alkanoyl má 2 až 6 atómov uhlíka, alebo jednej z ich farmakologicky prijateľných solí na prípravu lieku na

liečenie toxických alebo vedľajších účinkov vyvolaných inhibítorom HMG-CoA reduktázy.

V použití podľa vynálezu toxické alebo vedľajšie účinky sú vyvolané inhibítorom HMG-CoA reduktázy podávaným v množstve vyššom ako 20 mg/deň.

Vďaka ochrannému účinku L-karnitínu alebo alkanoyl L-karnitínom sa zistilo, že v skutočnosti je možné používať vyššie dávky statínov, ako sa bežne používa pri liečení ľudí a dávka L-karnitínu alebo alkanoyl L-karnitínov môže byť 100 až 3 000 mg/deň.

Podľa vynálezu liek je na postupné podávanie s inhibítorom HMG-CoA reduktázy alebo na súčasné podávanie s inhibítorom HMG-CoA reduktázy.

Statín je výhodne vybraný zo skupiny pozostávajúcej z lovastatínu, simvastatínu, pravastatínu a fluvastatínu. Alkanoyl L-karnitín je výhodne vybraný zo skupiny pozostávajúcej z acetyl L-karnitínu, propionyl L-karnitínu, butyryl L-karnitínu, valeryl L-karnitínu a izovaleryl L-karnitínu alebo z jednej z ich farmakologicky prijateľnej prijateľných solí.

Výhodnejším statínom je simvastatín a výhodnejším alkanoyl L-karnitínom je propionyl L-karnitín alebo jedna z jeho farmaceuticky prijateľných solí.

Najvýhodnejším statínom je simvastatín a najvýhodnejším alkanoyl L-karnitínom je L-karnitín alebo jedna z jeho farmaceuticky prijateľných solí.

Farmaceuticky prijateľná soľ alkanoyl L-karnitínu je akákoľvek jeho soľ s kyselinou, ktorá nevyvoláva toxické alebo vedľajšie účinky. Tieto kyseliny sú dobre známe farmakológom a odborníkom vo farmaceutickej výrobe.

Príkladmi farmaceuticky prijateľných solí alkanoyl L-karnitínov, bez obmedzení, sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z chloridu, bromidu, orotátu, kyslého aspartátu, kyslého citranu, kyslého fosforečnanu, fumarátu a kyslého fumarátu, malcátu a kyslého maleátu, slizanu, kyslého šťaveľanu, kyslého síranu, glukofosfátu, vínanu a kyslého vínanu.

Použitie podľa vynálezu umožňuje liečenie ochorení spôsobených poruchami lipidového metabolizmu, použitím vyšších dávok statínov, čím sa dosiahne lepši terapeutický účinok.

Ochranný účinok L-karnitínu alebo alkanoyl L-karnitínu na toxické alebo vedľajšie účinky statínov boli potvrdené výsledkami pokusných štúdií, ktoré sú uvedené.

Napriek tomu, že sa uvádza v príkladoch len L-karnitín, rozumie sa, že táto ochrana sa vzťahuje aj na vymenované alkanoyl L-karnitíny a ich farmaceuticky prijateľné soli.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Použili sa potkany kmeňa Wistar, samce, vo veku 23 dní s hmotnosťou 45 až 50 g. Zvieratá sa umiestnili do polykarbonátových klieťok, 5 zvierat v klieťke, a chovali sa pri konštantnej teplote 22 ± 2 °C a relatívnej vlhkosti 55 ± 15 %, so svetelným cyklom 12 hodín. Zvieratá prijímali 4RF21 peletovanú stravu (Mucedola) a vodu *ad libitum*.

Kontrolnú skupinu tvorilo 14 zvierat, skupiny liečené simvastatínom v rôznych dávkach a skupiny simvastatín plus L-karnitín tvorilo 10 zvierat podľa nasledujúceho protokolu:

Kontrolné zvieratá (bez liečenia)

Simvastatín 70 mg/kg

Simvastatín 140 mg/kg

Simvastatín 210 mg/kg

Simvastatín 70 mg/kg + L-karnitín 400 mg/kg

Simvastatín 140 mg/kg + L-karnitín 400 mg/kg

Simvastatín 210 mg/kg + L-karnitín 400 mg/kg

L-karnitín sa podával orálne intragastrickou sondou, dvakrát denne (2×200 mg/kg) v suspenzii 0,5 % karboxymetylcelulózy (CMC) skupinám liečených statínom, alebo vo vode, keď sa podával samostatne.

Simvastatín sa podával orálne v suspenzii 0,5 % karboxymetylcelulózy (CMC) (10 ml/kg).

Podávanie trvalo 9 dní.

24 hodín po poslednom podaní sa zvieratá anestezizovali a vzorky krvi sa odobrali z podjazykovej žily.

Krv sa odstreďovala pri 400 otáčkach/min. počas 30 min. a takto získané sérum sa použilo na stanovenie CK, GOT, GPT a cholesterolu.

Analýza CK, GOT, GPT a cholesterolu sa uskutočnila v Cobas Mira S (Roche) automatickom analyzátore použitím Roche diagnostických súprav.

Keďže aktivita enzýmu v plazme ukázala vysoko nerovnomernú distribúciu, rozhodli sme sa analyzovať výsledky pomocou neparametrického Mann-Whitneyho testu; výsledky tohto hodnotenia sú vyjadrené ako stredné hodnoty spolu s príslušnými rozsahmi.

Získané výsledky sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1

		GOT U/L	GPT U/L	CK U/L	cholesterol mg/dl
Kontrola	stredná hodnota rozsah	140,73 96,4 - 196,4	45,94 40,3 - 57,4	1056,12 477,7 - 1616,4	73,18 60,3 - 80,7
Simvastatín 70 mg/kg	stredná hodnota rozsah	125,68 98,8 - 237,1	50,65 41,1 - 73,6	971,51 396,8 - 1754,2	71,35 44,6 - 87,1
Simvastatín 140 mg/kg	stredná hodnota rozsah	189,97*** 139,0 - 293,8	69,18*** 40,7 - 98,7	1308,92 417,8 - 1836,1	56,72 44,2 - 81,3
Simvastatín 210 mg/kg	stredná hodnota rozsah	686,69*** 172,3 - 5288,8	93,71 35,5 - 494,9	1784,32* 8808 - 4887,0	46,54*** 35,9 - 66,1
Simvastatín 70 mg/kg + + L-karnitín 200 mg/kg	stredná hodnota rozsah	123,14 100,4 - 204,1	50,42 37,8 - 76,6	709,29 442,0 - 1840,1	74,95 56,7 - 119,4

Tabuľka 1 (pokračovanie)

Simvastatín 140 mg/kg + + L-karnitín 200 mg/kg	stredná hodnota rozsah	209,45 112,3 - 373,6	57,49 42,3 - 138,0	762,53* 350,2 - 1455,7	57,21 33,2 - 75,3
Simvastatín 210 mg/kg + + L-karnitín 200 mg/kg	stredná hodnota rozsah	435,11 134,0 - 2422,7	77,8 51,8 - 494,9	741,65* 535,2 - 2425,0	40,06 31,3 - 66,5

Mann-Whitney U test:

- významnosť rozdielov: *** = $p < 0,002$; ** = $p < 0,02$; * = $p < 0,05$

- významnosť rozdielov skupín liečených statínom (samotným) sa vypočítala vzhľadom na kontrolnú skupinu;

- významnosť rozdielov skupín liečených statínom v kombinácii s L-karnitínom sa vypočítala vzhľadom na skupinu liečenú len samotným statínom.

Výsledky tabuľke 1 naznačujú, že podávanie simvastatínu v najvyššej dávke (210 mg/kg) spôsobilo v plazme podstatný vzostup GOT ($p < 0,002$), GPT ($p < 0,002$) a CK ($p < 0,05$) pri porovnaní s kontrolnými zvieratami. Pri nižšej dávke (140 mg/kg) podávanie simvastatínu spôsobilo zvýšenie aktivity všetkých testovaných enzýmov, štatistická priekaznosť bola pre GOT ($p < 0,002$) a GPT ($p < 0,02$).

Najnižšia koncentrácia simvastatínu (70 mg/kg) významne neovplyvnila aktivitu testovaných enzýmov.

Hladina cholesterolu bola významne znížená len pri použití najvyššej dávky simvastatínu.

Podanie L-karnitínu skupinám zvierat liečených simvastatínom spôsobila zníženie aktivity CK v plazme pri porovnaní so skupinou liečenou samotným simvastatínom. Podávanie L-karnitínom bolo štatisticky významne účinné pri znížení zvýšenej aktivity CK spôsobenej simvastatínom v dávkach 140 a 210 mg/kg (tabuľka 1).

Liečenie simvastatínom v najnižšej dávke (70 mg/kg) v kombinácii s L-karnitínom redukovalo aktivitu CK v plazme pri porovnaní s podávaním samotného simvastatínu v tej istej dávke, ale tento pokles nebol štatisticky významný.

Výsledky týchto štúdií poskytujú dostatočný dôkaz o ochrannom účinku L-karnitínu a alkanoyl L-karnitínu voči toxickým a vedľajším účinkom statínov, čo predstavuje základ predkladaného vynálezu.

V druhom pokuse, ktorý mal rovnakú schému ako prvý, jediným rozdielom bolo podávanie L-karnitínom v pitnej vode. Dosiahli sa porovnateľné výsledky.

Dalšie uskutočnenie opísaného vynálezu predstavuje koordinované používanie L-karnitínu alebo jedného z jeho alkanoylových derivátov, alebo ich farmaceuticky prijateľných solí a statínu podľa uvedených definícií, pri liečení zvierat, ako sú napríklad dobytok a predovšetkým domáчих miláčikov. V tomto konkrétnom použití L-karnitín alebo jeden z jeho derivátov môže byť v tuhej forme, ako je napríklad fumarát, vínán alebo slizán, rozpustený v pitnej vode alebo v dávkovo merateľnej kvapalnej forme.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použitie L-karnitínu alebo alkanoyl L-karnitínu, v ktorom priamy alebo rozvetvený alkanoyl má 2 až 6 atómov uhlíka, alebo jednej z ich farmakologicky prijateľných solí na prípravu lieku na liečenie toxických alebo vedľajších účinkov vyvolaných inhibítorom HMG-CoA reduktázy.

2. Použitie podľa nároku 1, kde toxické alebo vedľajšie účinky sú vyvolané inhibítorom HMG-CoA reduktázy podávaným v množstve vyššom ako 20 mg/deň.

3. Použitie podľa nároku 1, v ktorom inhibítor HMG-CoA reduktázy je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z lovastatínu, simvastatínu, pravastatínu a fluvastatínu.

4. Použitie podľa nároku 3, v ktorom inhibítor HMG-CoA reduktázy je simvastatín.

5. Použitie podľa nároku 1, v ktorom alkanoyl L-karnitín je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z acetyl L-karnitínu, propionyl L-karnitínu, butyryl L-karnitínu, valeeryl L-karnitínu a izovaleryl L-karnitínu.

6. Použitie podľa nároku 5, v ktorom alkanoyl L-karnitín je propionyl L-karnitín.

7. Použitie L-karnitínu podľa nároku 1.

8. Použitie podľa nároku 1, v ktorom farmakologicky prijateľná soľ L-karnitínu alebo alkanoyl L-karnitínov je vybraná zo skupiny pozostávajúcej z chloridu, bromidu, orotátu, kyslého aspartátu, kyslého citranu, kyslého fosforečnanu, fumarátu a kyslého fumarátu, maleátu a kyslého maleátu, slizanu, kyslého štráveľanu, kyslého síranu, glukofosfátu, vínanu a kyslého vínanu.

9. Použitie podľa nároku 1, kde liek je na postupné podávanie s inhibítorom HMG-CoA reduktázy.

10. Použitie podľa nároku 1, kde liek je na súčasné podávanie s inhibítorom HMG-CoA reduktázy.

Koniec dokumentu