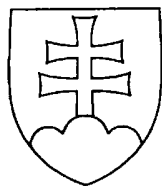


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **16. 1. 2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **MI2001A000129**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **25. 1. 2001**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **IT**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 11. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **11/2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/EP02/00507**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO02/058793**

(11), (21) Číslo dokumentu:

833-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

**A61P 9/00,
A61K 45/06**

- (71) Prihlasovateľ: **PHARMACIA ITALIA S. p. A., Milano, IT;**
(72) Pôvodca: **Granata Francesco, Milano, IT;**
Pamparana Franco, Milano, IT;
Stragliotto Eduardo Lino, Milano, IT;
(74) Zástupca: **PATENTSERVIS BRATISLAVA, a. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Použitie esenciálnej mastnej kyseliny na výrobu liečiva**

- (57) Anotácia:
Opisuje sa použitie esenciálnej mastnej kyseliny, obsahujúcej zmes etylesteru eikosapentenovej kyseliny (EPA) a etylesteru dokosahexenovej kyseliny (DHA) na výrobu liečiva na predchádzanie a liečenie srdcových ochorení, vybraných zo srdcovej nedostatočnosti a srdcového zlyhania, alebo samotným, alebo v kombinácii s iným terapeutickým činidlom.

Použitie esenciálnej mastnej kyseliny na výrobu liečiva

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka oblasti farmaceutickej chémie a kardiovaskulárnej medicíny a poskytuje spôsob predchádzania a liečenia srdcovej nedostatočnosti a srdcového zlyhania, dvoch ochorení srdca, pričom druhé z nich je výsledkom progresívnej evolúcie prvého z nich.

Srdcová nedostatočnosť je jav, pri ktorom funkcia srdcovej pumpy je neprimeraná tomu, aby vyhovovala požiadavkám telesného metabolizmu. V závislosti na rôznej intenzite deficitu čerpania, môže byť srdcová nedostatočnosť bezpríznaková alebo sa môže prejavovať klinicky.

Srdcová nedostatočnosť by mohla mať rôzne príčiny, napr.:

- poruchy funkcie myokardu, čo je najčastejšia príčina, pre zníženú kontraktilitu, ale tiež stratu kontraktilného tkaniva,
- objemová náplň, vďaka poruchám, vyžadujúcim, aby komora vypudzovala viac krvi ako je normálny objem za minútu,
- tlaková náplň, vďaka poruchám, zvyšujúcim odpor pri výtoku z komory.

Srdcové zlyhanie je výsledkom progresívnej evolúcie srdcovej nedostatočnosti.

Navyše by mohlo široké spektrum ochorenia spôsobiť naplnenie alebo vyprázdnenie srdcových komôr, ako sú: ochorenie pochádzajúce z monogénnej (rodinnej hypertrofnej kardiomyopatie, mitochondriálnej kardiomyopatie) alebo multigénny defekt, ktorý súvisí s environmentálnymi faktormi, ako je fajčenie cigariet, diéta, fyzické cvičenie, sekundárne srdcové ochorenie. Všetky tieto ochorenia majú „spoločnú konečnú cestu“ smerom k srdcovému zlyhaniu, ktoré sa najprv prejaví ako zhoršenie molekulárnych mechanizmov a potom ako

zhoršenie ventrikulárnej funkcie a srdcové zlyhanie. Srdcové zlyhanie je teda príznakom s rôznou etiológiou vedúcou od anatomicko-funkčnej anomálie srdca s neschopnosťou udržania mŕtvice primerane k metabolickým požiadavkám tkaniva alebo udržania rozsahu mŕtvice vysokým plniacim tlakom.

Srdcové zlyhanie sa vyznačuje klinickými znakmi a príznakmi sekundárnymi s neprimeranou odpoveďou na metabolické požiadavky tela. Tento stav sa môže vyskytovať akútne alebo môže mať chronický priebeh.

Patofyziologické interpretácie srdcového zlyhania mali v priebehu času pozoruhodný vývoj. Tento syndróm bol považovaný v 50. až 60. rokoch za deficit v čerpaní súvisiaci s renálnou dysfunkciou, v 70. až 80. rokoch za dysfunkciu čerpania súvisiacu so zvýšeným periférnym odporom a v súčasnej dobe je považovaný za zlyhanie funkcie čerpadla súvisiace s neuro-hormonálnou aktiváciou s výsledným hemodynamickým zhoršením, ktoré vedie k dysfunkcii viacerých orgánov a aparátov.

Predložené liečivé terapie srdcovej „funkcie čerpadla“ zahŕňa použitie liečiv pôsobiacich rôznymi spôsobmi na rôzne body etiopatogenézie týchto ochorení. Ako príklad uvádzame: ACE-inhibítory (inhibítory enzýmov konvertujúcich angiotensín), diuretiká, ne-digitalizové pozitívne iónotropné liečivá, ako sú adrenergiká a inhibítory fosfodiesterázy, arteriálne a venulárne vasodilatátory, napr. hydralazín a dinitrát izosorbidu, beta-blokátory, napr. metoprolol a bisoprolol a deriváty digitalis, napr. digotoxín.

Srdcové zlyhanie je v dnešnej dobe jednou z najdôležitejších príčin ochorenia a úmrtia v priemyselných krajinách, ako je jasné na predloženom rade príkladov: v USA má 4,7 miliónov osôb venostázu, s výskytom 400 000 nových prípadov ročne.

Výskyt chronickej srdcovej nedostatočnosti sa zvýšil z 8 prípadov srdcového zlyhania na 1 000 subjektov vo veku od 50

do 59 rokov na 66 prípadov na 1000 subjektov medzi 80 a 89 rokom.

Ak sa berie do úvahy, že okolo 35% pacientov so srdcovým zlyhaním je hospitalizovaných aspoň jedenkrát ročne a že 80% mužov a 65% žien zomrie v priebehu 6 rokov, sociálno-zdravotná entita problému sa objavuje vo svojej plnej dramatickej pôsobivosti.

Navyše sa zdá, že výskyt srdcového zlyhania sa paradoxne zvyšuje so znížením úmrtnosti na infarkt myokardu a na ďalšie kardiovaskulárne ochorenie. Starnutie populácie sa zdá byť faktorom, prispievajúcim k amplifikácii závažnosti tohto javu.

Existuje teda potreba bezpečného a vhodného spôsobu predchádzania a terapeutického liečenia srdcovej nedostatočnosti a srdcového zlyhania, zvlášť u starších pacientov, aby sa regenerovala (alebo regulovala) bežná čerpacia funkcia srdca.

Predložený vynález poskytuje spôsob predchádzania a terapeutického liečenia srdcovej nedostatočnosti a srdcového zlyhania u pacienta, ktorý toto liečenie potrebuje, pričom zahrnuje podávanie terapeuticky účinného množstva esenciálnej mastnej kyseliny, obsahujúcej zmes (20:5 ω 3) etylesteru eikosapentenovej kyseliny (EPA) a (20:6 ω 3) etylesteru dokosahexenovej kyseliny (DHA), alebo samotných, alebo v kombinácii s iným terapeutickým činidlom tomuto pacientovi.

V oblasti techniky je dobre známe, že niektoré esenciálne mastné kyseliny, zvlášť ω 3 PUFA, obsiahnuté napr. v rybom oleji, majú terapeutický účinok pri predchádzaní a liečení kardiovaskulárnych porúch, napr. pri prevencii a liečení aterotrombotických udalostí a hyperlipidémie.

Spis WO 89/11521 konkrétne opisuje priemyselný postup extrakcie zmesí, ktoré majú vysoký obsah poly-nenasýtených kyselín, zahrnujúcich tiež EPA a DHA a ich etylestery, zo živočíšnych a/alebo rastlinných olejov. Zmesi mastných kyselín, zvlášť EPA/DHA, získané podľa spisu WO 89/11521 sú

označené ako zvlášť užitočné pri liečení kardiovaskulárnych patológií.

Predmetom predloženého vynálezu je teda použitie esenciálnej mastnej kyseliny, obsahujúcej zmes etylesteru eikosapentenovej kyseliny (EPA) a etylesteru dokosahexenovej kyseliny (DHA) pri príprave liečiva na prevenciu a liečenie srdcového ochorenia vybraného zo srdcovej nedostatočnosti a srdcového zlyhania, ako chronického, tak akútneho.

Z dôvodu vhodnosti pre opis bude etylester eikosapentenovej kyseliny uvádzaný ako „EPA“ a etylester dokosahexenovej kyseliny ako „DHA“.

Esenciálna mastná kyselina podľa tohto vynálezu znamená výhodne mastnú kyselinu, ktorá má vysoký obsah EPA a DHA, napr. obsah EPA a DHA je vyšší ako 25% hmotn., výhodne 30% až 100% hmotn., zvlášť 85% hmotn.

EPA je v zmesi EPA/DHA prítomná výhodne v percentuálnom množstve od 25% do 45% hmotn. a DHA je prítomná výhodne v percentuálnom rozmedzí od 55% do 75% hmotn.

V akomkoľvek prípade je najvýhodnejší pomer medzi EPA a DHA 0,6 až 1,1/1,3, až 1,8, zvlášť 0,9/1,5.

Esenciálne mastné kyseliny podľa predloženého vynálezu sa môžu získavať známymi spôsobmi, napr. tak, ako je opísané v USA patente č. 5 656 667 a v spise WO 89/11521.

Predmetom predloženého vynálezu je tiež použitie esenciálnej mastnej kyseliny, obsahujúcej zmes etylesteru eikosapentenovej kyseliny (EPA) a etylesteru dokosahexenovej kyseliny (DHA) na prípravu liečiva pre predchádzanie a liečenie srdcového ochorenia vybraného zo srdcovej nedostatočnosti a srdcového zlyhania, ako chronického, tak akútneho, pričom liečivo je určené na kombinovanú terapiu s iným terapeutickým liečivom.

Pojem „iné terapeutické činidlo“ znamená jedno ďalšie činidlo alebo dve, alebo viac ďalších činidiel, výhodne od 2 do 10, zvlášť od 2 do 6, podľa pokynov lekára, ktoré môžu byť

podávané v kombinácii, konkrétne, alebo spoločne, alebo samostatne (v podstate súčasne alebo postupne) s esenciálnou mastnou kyselinou obsahujúcou zmes EPA a DHA.

Príklady terapeutických činidiel pre takú profylaxiu alebo kombinovanú terapiu podľa vynálezu sú ACE-inhibítory, NEP-inhibítory, ACE/NEP-inhibítory, inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotensín II, diuretiká, pozitívne inotropné liečivá, inhibítory fosfodiesterasy, arteriárne a venulárne vasodilatátory, beta-blokátory a digitalizové glykosidy alebo ich zmesi.

NEP znamená degradačnú peptidázu atrialného natriuretického peptidu (ANP).

Medzi príklady ACE-inhibítorov patrí captopril, enalapril, lisinopril, fosinopril, cilazapril, benzapril, perindopril, guinapril, ramipril, trandolapril a delapril, zvlášť cilazapril, captopril a enalapril.

Medzi príklady ACE/NEP-inhibítorov patrí omapatrilát, sampatrilát a L-fenyl-alanín, N-[(2S)-2-(2-(merkaptometyl)-1-oxo-3-fenylpropyl)-4-(2-tiazolyl)] (zlúčenina Z13752A, výrobok Zambon Company).

Príklady antagonistov receptorov konvertujúcich angiotensín II (inhibítory konvertujúce angiotensín II) sú candesartan, valsartan a losartan.

Príklady diuretik sú hydrochlórtiazid, trichlórmetiazid, chlórtiazid, chlórtalidón, triamteren, clofenamid, furosemid, torasemid, kyselina etakrynová, etozolín, spironolakton a amilorid, v prípade asociácie s liečivami šetriacimi draslík, ktoré sú dobre známe v oblasti techniky, zvlášť furosemid a hydrochlórtiazid.

Príklady dopaminergných činidiel sú dopamín a ibopamín.

Príklady inhibítorov fosfodiesterasy sú amrinon, milrinon, enoximon a bucladezín, zvlášť amrinon a anoximon.

Príklady arteriálnych a venulárnych vasodilatátorov sú hydralazín a dinitrát izosorbidu.

Príklady beta-blokátorov sú visoprolol, proctotol, metoprolol, carvedilol, atenolol, bisoprolol, celiprolol a nevibolol, zvlášť visoprolol, carvedilol a metoprolol.

Príklady činidiel typu digitalizového glykosidu sú acetyldigitoxín, acetyldigoxín, digitoxín, digoxín, lanatosid C, deslanosid, metyldigoxín a gitoformát, zvlášť digitoxín, digoxín, acetyldigoxín a metidigoxín.

Príklady pozitívnych iónotropných činidiel sú pimobendan a vesnarinon, zvlášť pimobendan.

Ďalším predmetom tohto vynálezu je spôsob predchádzania a liečenia srdcového ochorenia, vybraného zo srdcovej nedostatočnosti a srdcového zlyhania, ako chronického, tak akútneho, vyznačujúce sa tým, že sa pacientovi, ktorý to potrebuje, podáva terapeuticky účinné množstvo nenasýtenej mastnej kyseliny, obsahujúce zmes etylesteru eikosapentenovej kyseliny (EPA) a etylesteru dokosahexenovej kyseliny (DHA).

Ďalším predmetom tohto vynálezu je spôsob predchádzania a liečenia srdcového ochorenia, vybraného zo srdcovej nedostatočnosti a srdcového zlyhania, ako chronického, tak akútneho, vyznačujúce sa tým, že sa pacientovi, ktorý to potrebuje, podáva terapeuticky účinné množstvo esenciálnej mastnej kyseliny obsahujúcej zmes etylesteru eikosapentenovej kyseliny (EPA) a etylesteru dokosahexenovej kyseliny (DHA) v kombinácii s iným terapeutickým činidlom.

Pojem „v kombinácii“ znamená to, že sa esenciálna masťná kyselina, obsahujúca zmes EPA+DHA a ďalšie terapeutické činidlo podáva v takom množstve a oddelene takým spôsobom podávania a toľkokrát, aby sa dosiahol terapeutický účinok.

Použitie esenciálnej mastnej kyseliny podľa vynálezu je mimoriadne užitočné pri predchádzaní a liečení srdcovej nedostatočnosti a srdcového zlyhania, ako chronického, tak akútneho, zvlášť u starších ľudí, napr. starších ako 60 rokov, u subjektov s inými ďalšími kardiopatickými formami a zvlášť u

subjektov, ktoré prežili infarkt myokardu, vďaka skutočnosti, že toto je dobre tolerované liečivo.

Množstvo esenciálnej mastnej kyseliny, ktoré sa pacientovi podáva ako jediné terapeutické činidlo, alebo v kombinácii s iným terapeutickým činidlom, závisí na obsahu EPA/DHA. Konkrétne - množstvo esenciálnej mastnej kyseliny, ktorá má obsah EPA/DHA okolo 85% hmotn., ktoré sa podáva pacientovi, sa môže meniť v rozmedzí od 0,7 g do 1,5 g za deň. Konkrétnejšie - množstvo esenciálnej mastnej kyseliny, ktorá má obsah EPA/DHA okolo 85% hmotn., pomer EPA/DHA 0,9/1,5, je okolo 1 g denne.

Toto množstvo produktu sa môže podávať vo forme niekoľkých denných dávok alebo výhodne ako jedna dávka, aby sa dosiahla požadovaná hodnota v krvi. Lekár však môže zmeniť množstvo tohto produktu (alebo zmesi s iným terapeutickým činidlom), podľa stavu pacienta, podľa veku a podľa telesnej hmotnosti pacienta.

Množstvo ďalšieho terapeutického činidla, ak sa podáva v kombinácii s esenciálnou mastnou kyselinou, je v podstate množstvo bežne používané lekárom pri terapii. Aj keď je akýkoľvek pomer, lekár môže zmeniť množstvo ďalšieho liečiva (alebo zmesi ďalších liečiv) podľa klinického obrazu pacienta.

Kombinované použitie esenciálnej mastnej kyseliny podľa tohto vynálezu a ďalšieho terapeutického činidla produkuje synergický alebo superaditívny účinok, konkrétne zlepšenie klinického obrazu pacienta je určite väčšie ako sa pozoruje pri podávaní esenciálnej mastnej kyseliny alebo „iného terapeutického činidla“ samostatne. Navyše, väčší terapeutický účinok pri kombinovanom liečení nie je sprevádzaný zvýšenou toxicitou.

Predložený vynález teda poskytuje lekárovi nový spôsob terapeutického ošetrovania, ktoré je účinné pri predchádzaní a liečení srdcovej nedostatočnosti a srdcového zlyhania alebo aspoň na zlepšenie stavu pacienta trpiaceho týmito srdcovými

ochoreniami alebo na zlepšenie kvality života. Na základe klinických znakov, ktoré sú dnes užitočné na pochopenie rôznych stavov srdcovej nedostatočnosti a progresívnej evolúcie smerom k zjavnému srdcovému zlyhaniu, lekár môže použiť predložený vynález a predchádzať alebo aspoň oneskoriť jeho vývoj.

Priklady uskutočnenia vynálezu

Farmaceutické prípravky podľa predloženého vynálezu sa môžu vyrábať spôsobmi dobre známymi z oblasti techniky. Výhodným spôsobom podávania je orálne podávanie, ale lekár môže použiť iné spôsoby podávania, napr. parenterálne podávanie.

Terapeutické liečivo pre kombinované liečenie podľa predloženého vynálezu sa môže zostavovať spôsobmi známymi z oblasti techniky.

Esenciálna mastná kyselina sa môže pripravovať napr. vo forme želatínových toboliek, ako je uvedené nižšie.

Želatínové tobolky

Podľa spôsobov známych z oblasti farmaceutickej techniky sa tobolky vyrobia s nasledujúcim zložením, ktoré obsahuje 1 g účinnej zložky (85% EPA/DHA) v každej tobolke.

Prípravok 1

etyvester EPA	525 mg/tobolku
etyvester DHA	315 mg/tobolku
d-alfa-tokoferol	5 m.j./tobolku
želatína	246 mg/tobolku
glycerol	118 mg/tobolku
červený oxid železa	2,27 mg/tobolku
žltý oxid železa	1,27 mg/tobolku

Prípravok 2

etylestery polynenasýtených mastných kyselín	1000 mg
--	---------

s obsahom etylesterov ω -3 polynenasýtených kyselín (eikosapentenová EPA, dokosahexenová DHA)	850 mg
d,1-alfa-tokoferol	0,3 mg
sukcinát želatíny	233 mg
glycerol	67 mg
4-hydroxybenzoát sodný	1,09 mg
propyl-4-hydroxybenzoát sodný	0,54 mg

P a t e n t o v é n á r o k y

1. Použitie esenciálnej mastnej kyseliny obsahujúcej zmes etylesteru eikosapentenovej kyseliny (EPA) a etylesteru dokosahexenovej kyseliny (DHA) na výrobu liečiva pre predchádzanie a liečenie srdcových ochorení vybraných zo srdcovej nedostatočnosti a srdcového zlyhania, ako chronického, tak akútneho.
2. Použitie podľa nároku 1, pričom liečivo je určené pre kombinovanú terapiu s iným terapeutickým činidlom.
3. Použitie podľa nárokov 1 alebo 2, pričom obsah EPA+DHA v zmesi je vyšší ako 25% hmotn.
4. Použitie podľa nároku 3, pričom obsah EPA+DHA je od 25% do 100% hmotn.
5. Použitie podľa nároku 3, pričom obsah EPA+DHA je 85% hmotn.
6. Použitie podľa nároku 3, pričom v zmesi EPA+DHA je EPA prítomné v množstve od 25 do 45% hmotn. a DHA je prítomné v množstve od 55 do 75% hmotn.
7. Použitie podľa nároku 3, pričom pomer EPA/DHA je 0,6 až 1,1/1,3 až 1,8.
8. Použitie podľa nároku 5, pričom pomer EPA/DHA je 0,9/1,5.
9. Použitie podľa nároku 5, pričom esenciálna mastná kyselina sa podáva orálne v dávke od 0,7 a v množstve 1,5 g denne.
10. Použitie podľa nárokov 1 alebo 2, pričom srdcové ochorenie znamená srdcovú nedostatočnosť.
11. Použitie podľa nárokov 1 alebo 2, pričom srdcové ochorenie znamená srdcové zlyhanie.
12. Použitie podľa nároku 11, pričom srdcové zlyhanie je chronické alebo akútne.
13. Použitie podľa nároku 2, pričom terapeutické činidlo pre kombinovanú terapiu je vybrané z ACE-inhibítorov, NEP-inhibítorov, ACE/NEP-inhibítorov, inhibitorov enzýmu konvertujúceho angiotensin II, diuretík, pozitívnych inotropných činidiel, inhibitorov fosfodiesterasy,

arteriálnych a venulárných vasodilatátorov, beta-blokátorov a digitalisových glykosidov alebo ich zmesí.

14. Použitie podľa nároku 13, pričom terapeutické činidlo pre kombinovanú terapiu je vybrané z jedného alebo viacerých činidiel, vybraných z cilazaprilu, captoprilu, enalaprilu, candesartanu, valsartanu, losartanu, furosemidu, hydrochlórtiazidu, dopamínu, ibopamínu, amrinonu, enoximonu, hydralazínu, dinitrátu izosorbidu, visopropolu, carvedilolu, metoprololu, digitoxínu, digoxínu, acetyldigoxínu, metidigoxínu, pimobendanu, omapatrilatu, sampatrilatu a zlúčeniny Z13752A.
15. Použitie podľa každého z predchádzajúcich nárokov 1 až 14, pričom liečeným pacientom je osoba staršia ako 60 rokov.
16. Použitie podľa každého z predchádzajúcich nárokov 1 až 15, pričom liečeným pacientom je osoba, ktorá trpí ďalšími kardiopatickými poruchami.
17. Použitie podľa každého z predchádzajúcich nárokov 1 až 16, pričom liečeným pacientom je osoba, ktorá prežila infarkt myokardu.
18. Spôsob predchádzania a liečenia srdcového ochorenia, vybraného zo srdcovej nedostatočnosti a srdcového zlyhania, ako chronického, tak akútneho, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že sa pacientovi, ktorý to potrebuje, podáva terapeuticky účinné množstvo nenasýtenej esenciálnej kyseliny, obsahujúcej zmes etylesteru eikosapentenovej kyseliny (EPA) a etylesteru dokosahexenovej kyseliny (DHA).
19. Spôsob predchádzania a liečenia srdcového ochorenia, vybraného zo srdcovej nedostatočnosti a srdcového zlyhania, ako chronického, tak akútneho, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že sa pacientovi, ktorý to potrebuje, podáva terapeuticky účinné množstvo esenciálnej mastnej kyseliny, obsahujúcej zmes etylesteru eikosapentenovej kyseliny (EPA) a etylesteru dokosahexenovej kyseliny (DHA) v kombinácii s iným terapeutickým činidlom.