

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 31/23
A61P 9/10



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 00805073.2

[45] 授权公告日 2005 年 12 月 7 日

[11] 授权公告号 CN 1230159C

[22] 申请日 2000.2.7 [21] 申请号 00805073.2
[30] 优先权
[32] 1999. 2. 17 [33] IT [31] MI99A000313
[86] 国际申请 PCT/EP2000/000957 2000.2.7
[87] 国际公布 WO2000/048592 英 2000.8.24
[85] 进入国家阶段日期 2001.9.14
[71] 专利权人 法玛西雅意大利公司
地址 意大利米兰
[72] 发明人 F·帕姆帕拉那
审查员 雷耀龙

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所
代理人 刘金辉

权利要求书 1 页 说明书 4 页

[54] 发明名称 必需脂肪酸在预防心血管疾病中的应用

[57] 摘要

本发明涉及含有高含量二十碳五烯酸乙酯 (EPA) 或二十二碳六烯酸乙酯 (DHA) 或其高浓度混合物的必需脂肪酸在制备用于预防心肌梗死患者死亡的药物组合物中的应用, 所述死亡特别是指由猝死所引起的死亡。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、含有二十碳五烯酸乙酯和二十二碳六烯酸乙酯的混合物的必需脂肪酸在制备用于预防心肌梗死患者死亡的药物中的应用，在所述混合物中，二十碳五烯酸乙酯和二十二碳六烯酸乙酯的含量之和为 25% 重量~100% 重量，该药物用于口服给药。

2、根据权利要求 1 的应用，其中所述药物用于预防由心肌梗死患者的猝死引起的死亡。

3、根据权利要求 1 或 2 的应用，其中二十碳五烯酸乙酯和二十二碳六烯酸乙酯在所述混合物中的含量之和为 30%~100% 重量。

4、根据权利要求 1 或 2 的应用，其中二十碳五烯酸乙酯和二十二碳六烯酸乙酯在所述混合物中的含量之和为 85% 重量。

5、根据权利要求 4 的应用，其中在所述二十碳五烯酸乙酯和二十二碳六烯酸乙酯混合物中，二十碳五烯酸乙酯/二十二碳六烯酸乙酯的比例为 0.9 - 1.5。

6、含有二十碳五烯酸乙酯或二十二碳六烯酸乙酯的必需脂肪酸在制备用于预防心肌梗死患者死亡的药物中的应用，其中二十碳五烯酸乙酯或二十二碳六烯酸乙酯的含量为 25% 重量~100% 重量，所述药物通过口服给药。

7、根据权利要求 6 的应用，其中所述药物用于预防由心肌梗死患者的猝死所引起的死亡。

8、根据权利要求 6 或 7 的应用，其中二十碳五烯酸乙酯或二十二碳六烯酸乙酯的含量为 60~100% 重量。

必需脂肪酸在预防心血管疾病中的应用

本发明涉及含有来源于鱼油的必需脂肪酸乙酯的药物组合物、特别是含有以 (20:5 ω 3) 二十碳五烯酸(EPA) 乙酯和 (22:6 ω 3) 二十二碳六烯酸(DHA) 乙酯的高浓度混合物形式的必需脂肪酸乙酯的药物组合物在预防心血管疾病中的应用, 尤其是用于预防在急性心肌梗死(AMI) 住院期后幸存患者的死亡。

众所周知, 鱼油中含有的必需脂肪酸对预防和治疗心血管疾病具有治疗学效果, 例如能够用于治疗血栓形成、高胆固醇血症、动脉硬化、脑梗死和高脂血症。

可以作为例子的参考文献例如美国专利US 5, 502, 077、US 5, 656, 667 和US 5, 689, 594。

从上述现有技术中, 已知特别是属于 ω -3类的脂肪酸、更特别是(20:5 ω 3) 二十碳五烯酸(EPA) 和(22:6 ω 3) 二十二碳六烯酸(DHA) 能够用于治疗上述疾病。

诚然, EPA是PGI₃和TxA₃的前体物质, 其具有预防血小板凝集作用和抗血栓作用, 这是因为其能够抑制环氧合酶(类似于阿司匹林的作用) 和/或与花生四烯酸竞争环氧合酶, 结果导致PGE₂和TxA₂(二者是公知的血小板凝集素) 的合成减少。

另一方面, DHA是人脑中脂类物质的重要组份, 而且其还是血小板细胞的结构成分。该物质间接干预增加血小板的流动性, 从而对于抗血栓活性有重要作用。

国际专利申请W089/11521特别公开了从动物和/或植物油中得到高含量多不饱和脂肪酸的提取混合物的工业生产方法, 其中所示不饱和脂肪酸包括EPA和DHA及它们的乙酯。该文献的内容在此引入作为参考。

据报道, 按照W089/11521所述方法得到的脂肪酸的混合物(尤其是EPA/DHA) 对治疗心血管疾病特别有用。

然而, 在心血管疾病预防方面, 更特别是预防死亡(尤其是由猝死所引起的死亡, 而猝死常常在患有心肌梗死的患者中发生, 这是由于患者在第一次患

有急性心肌梗死后会复发)方面,目前针对人的治疗尚不能令人满意。

因此,仍然需要具体用于预防这些疾病复发的有效药物。

因此,本发明的目的是含有高含量EPA-乙酯或DHA乙酯或其高浓度混合物的必需脂肪酸在制备用于预防死亡的药物中的应用,其中所述的死亡由例如心血管疾病,或者患有心肌梗死的患者猝死所引起。

因此,本发明一个优选方面涉及含有高含量EPA-乙酯或DHA乙酯或其高浓度混合物的必需脂肪酸在制备用于预防患心肌梗死的患者的猝死的药物中的应用。

为了便于描述,将“EPA乙酯”和“DHA乙酯”在此也写成“EPA”和“DHA”。

根据本发明,含有高含量EPA-乙酯或DHA-乙酯的必需脂肪酸优选含有大于25%重量(b.w)、特别是约60~约100%重量的所述酯。

这些化合物可以通过已知方法得到。

在含有高浓度EPA-乙酯和DHA-乙酯的混合物的必需脂肪酸中,优选地,EPA+DHA在该混合物中的含量大于25%重量、特别是约30~约100%重量、优选约85%重量。

在EPA/DHA混合物中,EPA的优选含量为约40~约60%重量,DHA的优选含量为约25至约45-50%。

在所有情况下,在这样的EPA/DHA混合物中,EPA/DHA的优选比例约为0.9-1.5。

药理学

本发明的治疗效果通过例如这样的事实所证明:在进行为期3.5年的临床试验中,通过该治疗观察到梗死后的死亡率有惊人的和明显的降低,其中临床试验所用标准如下:

- 1 “对照组”接受通常用于梗死患者的标准治疗;
- 2 “治疗组”接受给予“对照组”的治疗和85%EPA+DHA(1克/天)。
- 3 “治疗组”接受给予“对照组”的治疗和维生素E;和
- 4 “治疗组”接受给予“对照组”的治疗和维生素E和85%EPA+DHA(1克/天)

事实上,与“对照组”1相比,“治疗组”2的患者显示总死亡率有约20%的降低,由猝死引起的死亡率有约40%的降低,由其它心血管疾病引起的死亡

率有显著降低。与“对照组”1相比，“治疗组”3没有明显的不同结果，与对照组相比，“治疗组”4显示总死亡率有约19%的降低，该结果类似于治疗组2所得到的结果。根据上述临床结果，本领域技术人员容易得出结论：本发明药物组合物的用途在人的治疗中确实能够用于预防患有心肌梗死的患者的死亡。

因此，本发明提供一种预防患心肌梗死后幸存患者死亡的方法，包括：对所述患者给药治疗有效量的含有必需脂肪酸的药物，其中所述必需脂肪酸含有高含量的EPA-乙酯或DHA-乙酯或其高浓度混合物。众所周知，猝死是心血管病患者死亡率的重要原因，在美国，猝死人数每年超过450,000例。

大约有80%这样的患者，特别是那些急性心肌梗死并且心室射出量低的幸存患者，他们发生猝死或再梗死的危险性非常高。

上述临床结果显示：本发明提供有价值的新治疗手段用于预防患者特别是急性心肌梗死的幸存者的猝死。

因此，作为一个优选方面，本发明还提供治疗心肌梗死后幸存的患者的猝死的方法，包括：对所述患者给药治疗有效量的含有必需脂肪酸的药物，其中所述必需脂肪酸含有高含量的EPA-乙酯或DHA-乙酯或其高浓度混合物。

本发明的必需脂肪酸含有高含量例如大约25%重量的EPA乙酯或DHA-乙酯或其混合物。然而，EPA-乙酯和DHA-乙酯优选以其混合物形式存在，在混合物中，EPA + DHA的含量高于25%重量、特别是约30 ~ 约100%重量，优选约85%重量。

基于上述得到的临床结果，根据本发明的优选方面，含有85%重量效价的EPA + DHA混合物的必需脂肪酸给药于患者的口服剂量为约0.7克 ~ 约1.5克/天，优选约1克/天。为了达到预期的血浓度，作为EPA + DHA混合物来说，该产品的量(或者单独EPA-乙酯的量或者单独DHA-乙酯的量)可以每天分次给药，或者地优选地单次给药。显然，内科医师可以通过对患者的年龄、体重和一般健康状况的判断来调整产品的给药量。

可以按照本领域已知的方法制备本发明的药物例如药物组合物形式的药物。优选的给药途径是口服，然而，还可以根据内科医师的判断以可替代的其它途径给药，例如胃肠外给药。

下列实施例举例说明优选的口服制剂，但这些实施例不以任何方式限制本

发明.

明胶胶囊

按照已知的药物技术, 制备含有下列组合物的胶囊, 每个胶囊含有1g活性成分(EPA + DHA, 85%效价).

制剂1

EPA-乙酯	525毫克/胶囊
DHA-乙酯	315毫克/胶囊
d- α -生育酚	4 IU/胶囊
明胶	246毫克/胶囊
甘油	118毫克/胶囊
氧化铁红	2.27毫克/胶囊
黄色氧化铁	1.27毫克/胶囊

制剂2

多不饱和脂肪酸乙酯	1000毫克
其中 ω -3多不饱和酯 (二十碳五烯酸 EPA、 二十二碳六烯酸DHA)	
中乙基酯含量	850毫克
d-1- α -生育酚	0.3毫克
琥珀酸明胶(gelatin succinate)	233毫克
甘油	67毫克
对羟基苯甲酸钠	1.09毫克
对羟基苯甲酸丙酯钠	0.54毫克