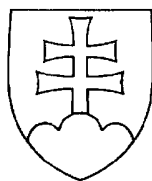


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **9. 5. 2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **011282.0**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **9. 5. 2001**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **GB**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **7. 7. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **7/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/GB02/02145**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO02/089787**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1365-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.7 :

**A61K 31/20,
A61P 19/02,
A61P 25/24,
A61P 25/28,
A61P 35/00
/(A61K 31/415,
A61K 31/19,
A61K 31/405)**

(71) Prihlasovateľ: **LAXDALE Limited, Stirling, GB;**

(72) Pôvodca: **Horrobin David, Frederick, zomrel, GB;**

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Potenciácia terapeutického účinku mastných kyselín**

(57) Anotácia:

Orálne podanie esenciálnej mastnej kyseliny, výhodne kyseliny eikosapentaenovej, v definovanej čistote, spoločne s inhibítorom COX-1 alebo COX-2 alebo LOX alebo jedného alebo viac FACL enzýmov, vedie k lepším terapeutickým výsledkom ako podanie mastnej kyseliny samotnej.

Potenciácia terapeutického účinku mastných kyselín**Oblasť vynálezu**

Nenasýtené mastné kyseliny omega-6 a omega 3 série majú veľa potenciálnych použití. Predkladatelia vynálezu a ďalší vynálezcovia získali veľa patentov a podali veľa patentových prihlášok, ktoré sa týkajú terapeutických účinkov nenasýtených mastných kyselín u veľa rôznych ochorení, vrátane nádorov, kožných ochorení, zápalových ochorení, porúch menštruačného cyklu, reprodukčných ochorení, ochorení obličiek a močového ústrojenstva, metabolických ochorení vrátane diabetes mellitus, osteoporózy, urolitiázy a iných porúch matabolizmu vápnika, gastrointestinálnych ochorení, ochorení rešpiračného systému a ochorení centrálného nervového systému, vrátane neurologických a psychiatrických ochorení. Príklady udelených patentov, ktoré preukazujú, že tieto mastné kyseliny majú široké použitie u mnohých ochorení sú nasledujúce US patenty: US 4 826 877; 5 847 000; 5 457 130; 4 302 447; 4 681 896; 5 198 468; 5 922 345.

Predkladaný vynález sa týka spôsobov na zlepšenie účinnosti liečby pomocou nenasýtených mastných kyselín.

Doterajší stav techniky

Dráhy metabolizmu nenasýtených esenciálnych mastných kyselín (EFA) sú uvedené na obr.1. EFA sú ako vitamíny v tom zmysle, že sú nutné pre ľudský a zvierací metabolizmus, ale nemôžu byť syntetizované

de novo v cicavčom tele. Existujú dva typy EFA: (alebo omega-6 a n-3 (alebo omega-3). Pôvodné zlúčeniny kyseliny linolenovej (LA) pre n-6 série a kyseliny α -linolenová (ALA) pre n-3 sériu sú hlavnými zlúčeninami nachádzajúcimi sa v diéte. Predsa len, pre to, aby boli použiteľné v tele, musia byť tieto pôvodné zlúčeniny premenené na takzvané odvodené esenciálne mastné kyseliny, ako je uvedené na obr.1. Tieto odvodené EFA majú kľúčové úlohy v štruktúre všetkých vnútorných a vonkajších bunkových membrán. Sú tiež uvoľňované z týchto membrán po mnohých rôznych typoch aktivácie, ktoré konvertujú fosfolipázy A2, C a D na ich aktívne formy a to priamo alebo nepriamo vedie na uvoľňovanie voľných kyselín z membránových fosfolipidov.

Tieto voľné mastné kyseliny sa potom môžu podieľať na mnohých rôznych signalizačných procesoch, ktoré modifikujú veľa aspektov bunkových funkcií. Mastnými kyselinami, ktoré majú mimoriadny význam, sú tri mastné kyseliny, ktoré sú dobrými substrátmi pre cyklooxygenázovú (COX) skupinu enzýmov, kyselina dihomogammalinolenové (DGLA), kyselina arachidónová (AA) a kyselina eikosapentaenová (EPA) a ďalšie mastné kyseliny, kyselina dokosahexáenová (DHA), ktorá aj napriek tomu, že je zlým substrátom pre COX, je významnou zložkou membránových fosfolipidov. Kyselina gamma-linolenová (GLA), ktorá je efektívnym prekurzorom DGLA a AA, a kyselina stearidónová (SA), ktorá je efektívnym prekurzorom EPA, sú tiež potenciálne dôležitými molekulami.

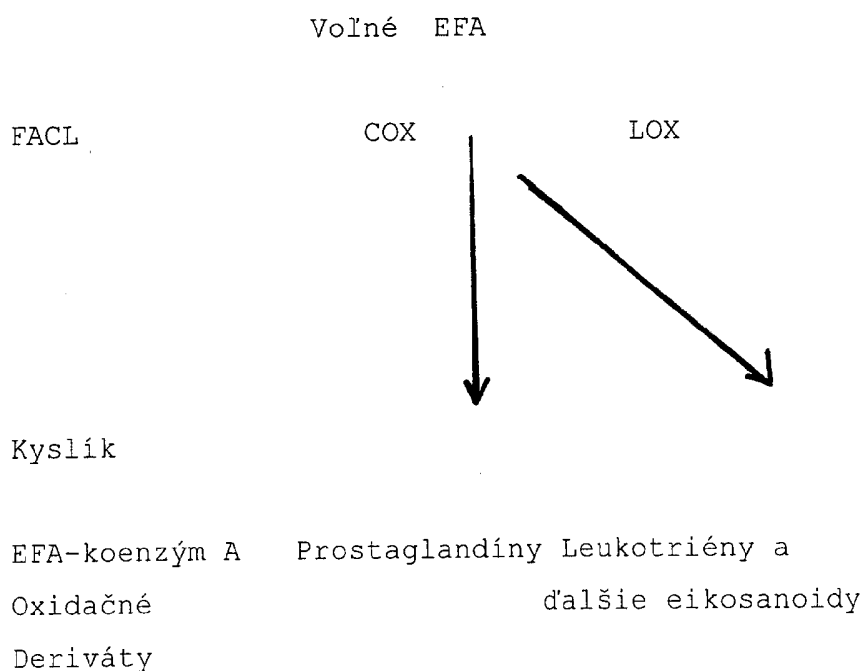
Existujú dva hlavné typy COX. COX-1 je konštitútívne exprimovaný enzým, ktorý kontinuálne konvertuje relevantné odvodené mastné kyseliny na nízkej až strednej koncentrácii prostaglandínov a príbuzných substancií. COX-2 je enzým, ktorý je exprimovaný vo vysokých koncentráciách vo väčšine tkaniva, keď reagujú na akúkoľvek zmenu alebo stimuláciu. Tak je COX-2 exprimovaný vo vysokých koncentráciách pri zápalových procesoch akéhokoľvek druhu, či bunka proliferuje abnormálne ako nádorová bunka a jej cievy, a v akejkoľvek situácii, keď bunky umierajú alebo degenerujú, vrátane neurodegeneratívnych ochorení, ako je Parkinsonova choroba, Alzheimerova choroba, iné formy demencií, vrátane vaskulárnej demencie, amyotrofickej laterálnej sklerózy, Huntingtonovej choroby a iných neurolgických ochorení, vrátane „tripletonových ochorení“, ako je Friedreichova ataxia, spinocerebellárna ataxia a myotonická dystrofia.

Voľné mastné kyseliny uvoľňované fosfolipázami môžu byť tiež konvertované na rôzne ďalšie eikosanoidy skupinov enzýmov označovaných ako lipoxigenázy (LOX). Predpokladá sa, že produkty COX a LOX enzýmov sprostredkujú väčšinu alebo možno všetky biologické účinky voľných mastných kyselín. Ďalšími hlavnými spôsobmi odstraňovania voľných mastných kyselín sú oxidácia a väzba na koenzým A pomocou skupiny enzýmov známych ako koenzým-A ligázy mastných kyselín (FACL) alebo alterntaívne acyl-CoA syntetázy (ACS). Väzba na CoA je nutným krokom pred vstupom mastnej kyseliny do akejkoľvek z mnohých syntetických a degradačných dráh.

Existuje veľa návrhov týkajúcich sa terapeutického použitia EFA a odvodených EFA, konkrétne GLA, DGLA a v určitom rozsahu AA n-6 série, a EPA, kyseliny dokosapentaenovej (DPA), DHA a v určitom rozsahu SA n-3 série. Väčšina z týchto zámerov predpokladá, že významná časť terapeutických účinkov EFA a odvodených EFA závisí od ich konverzií na vysoko aktívne metabolity prostredníctvom COX a LOX enzýmov.

EFA naviazané na membránové fosfolipidy

Fosfolipázy, najmä fosfolipáza A2



Predsa len, existuje stále viac dôkazov, že mnohé z účinkov EFA a odvodených EFA sú sprostredkované nie matabolitmi, ale masnými kyselinami samotnými. Zdá sa, že existuje veľa

rôznych mechanizmov. Napríklad, niektoré iontové kanály majú väzbové miesta pre EFA, ktoré môžu modifikovať ich funkciu, takže dochádza na reguláciu pohybu sodíka, draslíka, vápnika a chlórídov. Ďalej, niektoré proteín-kinázy a iné enzýmy majú allosterické väzbové miesta pre mastné kyseliny, ktoré vedú na ich aktiváciu alebo inhibíciu. Niektoré gény môžu byť priamo regulované väzbou mastných kyselín na DNA. Niektoré receptory, najmä rôzne zmeny v bunkových funkciách. Niektoré mastné kyseliny môžu byť schopné spôsobovať bunkovú smrť alebo apoptózu (programovanou bunkovou smrťou), alebo inak. Zaujímavé je, že niektoré mastné kyseliny, najmä GLA, DGLA a EPA, a v menšom rozsahu SA, AA a DHA, sú zrejme schopné selektívne usmrcovať malígne bunky bez toho, že by narušovali normálne bunky.

Mastné kyseliny rôznej štruktúry často interagujú s rovnakými väzobnými miestami na enzýmoch, receptoroch, transportných proteínoch a regulačných kontrolných miestach. Rôzne mastné kyseliny môžu pôsobiť na takých miestach ako agonisti, antagonisti alebo môžu mať neutrálne účinky. V minulosti boli mastné kyseliny s predpokladaným účinkom bežne podávané vo forme komplexných zmesí, ako je rybací tuk obsahujúci kyselinu eikosapentaenovú a kyselinu dokosahexaenovú, alebo ako sú oleje z rastlín, rias, hub alebo mikrobov obsahujúce kyselinu gamma-linolenovú alebo kyselinu arachidonovú alebo stearidonovú. Tieto rastlinné oleje sú tiež často bohaté na kyselinu linoleovú. Predpokladalo sa, že efekt podávania olejov spočíva v efekte

najdôležitejšej mastnej kyseliny, hoci preto obvykle neboli žiadne experimentálne dôkazy. Predkladatelia vynálezu zistili, že použitie čiastočne alebo plne prečistených mastných kyselín alebo derivátov mastných kyselín má často terapeutické účinky, ktoré sú väčšie, ako by sa predpokladalo na základe známych účinkov prirodzených olejov. Inforácie o tejto problematike sú uvedené v Horrobin, DF. A new category of psychotropic drugs: neuroactive lipids as exemplified by ethyl eicosapentaenoate. Progress in Drug Research, September 2002.

Podstata vynálezu

Predkladaný vynález sa týka farmaceutických prostriedkov, v ktorých je EFA alebo odvodené EFA použité s inhibítorom enzýmu vibraným zo skupiny zahrnujúcej inhibítory COX-1 alebo COX-2 alebo LOX alebo jedného alebo viac FACL enzýmov. Vynález poskytuje farmaceutické prostriedky na orálne podanie, v ktorých prípravok mastnej kyseliny obsahujúcej viac ako 70% kyseliny eikosapenaenovej a menej ako 10% kyseliny dokosahexaenovej alebo derivátu kyseliny dokosahexaenovej a menej ako 10 % kyseliny linoleovej alebo derivátu kyseliny linoleovej zmiešaný v rovnakej dávkovej forme s inhibítorom enzýmu vybraným zo skupiny zahrnujúcej inhibítory COX-1 alebo COX-2 alebo LOX alebo jedného alebo viac FACL enzýmov.

Hlavná mastná kyselina alebo derivát mastnej kyseliny by mal mať takú čistotu, že je redukovaná interferencia s inými mastnými kyselinami alebo derivátmi mastných kyselín v kľúčových miestach

biologického účinku. Mastná kyselina alebo derivát prítomný v prípravku mastných kyselín podľa predkladaného vynálezu by mal mať aspoň 70 % čistotu a výhodne aspoň 80% čistotu. Najmä výhodné je, aby mala mastná kyselina alebo jej derivát 90% alebo 95% čistotu. Konkrétne, existujú dve esenciálne mastné kyseliny, ktoré sa bežne vyskytujú v olejoch a ktoré môžu intrferovať s účinkami terapeutických mastných kyselín: kyselina dekosaheptaenová a kyselina linoleová. Požiadavkou je, aby kyselina dokosaheptaenová alebo jej derivát a kyselina linoleová alebo jej derivát, boli prítomné v množstve menšom ako 10%, lepšie menšom ako 5% a najlepšie menšom ako 1%, vzhľadom k celkovej hmotnosti akéhokoľvek prípravku mastnej kyseliny alebo derivátu mastnej kyseliny použitom v prípravkoch podľa predkladaného vynálezu.

Kyselina eikosapentaenová, EPA, je najdôležitejšia esenciálna mastná kyselina použitá v prípravku mastných kyselín podľa predkladaného vynálezu, ale môže byť nahradená alebo môže byť pridaná do prípravkov obsahujúcich akúkoľvek jednu alebo viac z nasledujúcich kyselín: kyselinu gammalinolenovú (GLA), kyselinu dihomogammalinolenovú (DGLA), kyselinu arachidonovú (AA) a kyselinu stearidonovú (SA). V každom prípade by mali prípravky týchto mastných kyselín obsahovať nízke koncentrácie kyseliny dekosaheptaenovej a kyseliny linoleovej, ako bolo popísané v predchádzajúcom odstavci.

Deriváty esenciálnych mastných kyselín, ktoré môžu byť použité v predkladanom vynálezu sú: soli,

ako sú sodné, draselné alebo lítne soli; estery, ako sú etylestery a estery cholesterolu; mono-, di- a triglyceridy; amidy; fosfolipidy; a akékoľvek ďalšie deriváty, ktoré môžu zvyšovať koncentráciu mastných kyselín v krvi alebo v tkanivách.

Inhibítorom enzýmu je výhodne kombinovaný inhibítor COX-1 a COX-2, alebo selektívny COX-2 inhibítor, alebo inhibítor jedného z LOX skupiny enzýmov, alebo kombinovaný inhibítor COX a LOX enzýmu. Najmä zaujímavé sú inhibítory 5-lipoxygenázy, ktoré inhibujú COX-1 aj COX-2, alebo ktoré selektívne inhibujú COX-2. Príklady selektívnych alebo relatívne selektívnych COX-2 inhibítorov sú celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, etoricoxib a niekoľko ďalších „coxibov“, nabumeton, nimesulid, meloxicam, chromen a aroylnaftalenovej zlúčeniny uvedenej vo WO 9 347 890 a WO 9 832 732, a rôzne ďalšie zlúčeniny, ako sú zlúčeniny opísané v G Dannhardt a S Laufer, Current medicinal Chemistry 2000; 7: 1101-12. Príklady neselektívnych alebo relatívne neselektívnych COX-1 a COX-2 inhibítorov sú deriváty kyseliny salicylovej, ako je aspirín, natrium-salicylát a sulfasalazín, deriváty para-aminofenolu, ako je acetaminofén, indol a inden-octovej kyseliny, ako je indometacín a sulindac, heteroaryl-octovej kyseliny, ako je tolmetín a diclofenec, arylpropionovej kyseliny, ako je ibuprofén, naproxén a ketoprofén, fenamáty, ako je mefenamová kyselina, a enolové kyseliny, ako je piroxicám a fenylbutazón.

Je preukázané, že podávanie EFA má terapeuticky priaznivé účinky pri liečení mnohých ochorení.

Výhody predkladaného vynálezu sú preto veľké. Štúdie budú nasledovať, ale predpokladá sa, že použitie bude rôznorodé a bude založené na súčasných a budúcich znalostiach o EFA.

Prostriedky podľa predkladaného vynálezu sú vhodné na liečenie akýchkoľvek nádorov a nádorovej kachexie u pacientov a predkladaný vynález ďalej poskytuje takú liečbu a použitie kombinácie EFA alebo odvodených EFA s vyššie uvedenými inhibítormi enzýmov pri výrobe liečiv na liečenie nádorov a nádorovej kachexie.

Prostriedky podľa predkladaného vynálezu sú tiež vhodné na liečenie akejkoľvek formy psychiatrických ochorení, vrátane schizofrénie, schizoafektívnych porúch, schizotypie, depresie, úzkosti, bipolárnej poruchy, mánie, hraničných porúch osobnosti, alkoholizmu a hyperaktivity spojennej s poruchou osobnosti alebo akýmkoľvek iným psychiatrickým ochorením a predkladaný vynález poskytuje takú liečbu a použitie kombinácie EFA alebo odvodených EFA s vyššie uvedenými inhibítormi enzýmov pri výrobe liečiv na liečenie akéhokoľvek takého psychiatrického ochorenia.

Prostriedky podľa predkladaného vynálezu môžu byť použité na liečenie neurologického alebo neurodegeneratívneho ochorenia, vrátane Parkinsonovej choroby, Alzheimerovej choroby, amyotrofickej laterálnej sklerózy, Huntingtonovej choroby a iných „tripletových ochorení“, mrtvice, multiinfarktovej a inej demencie, roztrúsenej sklerózy, chronickej únavy a epilepsie, a

predkladaný vynález poskytuje takú liečbu a použitie kombinácie EFA alebo odvodených EFA s vyššie uvedenými inhibítormi enzýmov pri výrobe liečiv na liečenie akéhokoľvek takého neurologického alebo neurodegeneratívneho ochorenia.

Prostriedky podľa predkladaného vynálezu sú vhodné na liečeni akéhokoľvek zápalového ochorenia, vrátane akejkoľvek formy artritídy, akejkoľvek formy zápalového ochorenia kože, vrátane psoriázy a ekzémov, astmy, akejkoľvek formy zápalového ochorenia gastrointestinálneho traktu, vrátane ulceratívnej kolitídy a Crohnovej choroby, a akejkoľvek formy zápalového ochorenia iného orgánu, vrátane obličiek, reprodukčného systému, očí a mozgu, a predkladaný vynález poskytuje takú liečbu a použitie kombinácie EFA alebo odvodených EFA s vyššie uvedenými inhibítormi enzýmov pri výrobe liečiv na liečenie akéhokoľvek takého zápalového ochorenia.

Prostriedky podľa predkladaného vynálezu môžu byť použité na liečenie akejkoľvek formy kardiovaskulárneho alebo cerebrovaskulárneho ochorenia a predkladaný vynález poskytuje takú liečbu a použitie kombinácie EFA alebo odvodených EFA s vyššie uvedenými inhibítormi enzýmov pri výrobe liečiv na liečenie akéhokoľvek takého kardiovaskulárneho alebo cerebrovaskulárneho ochorenia.

Prostriedky podľa predkladaného vynálezu môžu byť použité na liečenie akejkoľvek formy respiračného ochorenia, vrátane astmy alebo

chronickej obštrukčnej choroby pľúc, a predkladaný vynález poskytuje takú liečbu a použitie kombinácie EFA alebo odvodených EFA s vyššie uvedenými inhibítormi enzýmov pri výrobe liečiv na liečenie akéhokoľvek takého respiračného ochorenia, vrátane astmy alebo chronickej obštrukčnej choroby pľúc.

Prostriedky podľa predkladaného vynálezu môžu byť použité na liečenie akejkoľvek formy metabolického ochorenia, vrátane diabetu, syndrómu X a akejkoľvek poruchy metabolizmu vápnika, vrátane osteoporózy, urolitiázy alebo tvorby kameňov v močovom trakte, a predkladaný vynález poskytuje takú liečbu a použitie kombinácie EFA alebo odvodených EFA s vyššie uvedenými inhibítormi enzýmov pri výrobe liečiv na liečenie akéhokoľvek takého metabolického ochorenia.

Prostriedky podľa predkladaného vynálezu môžu byť použité na liečenie akejkoľvek formy ochorenia obličiek alebo močového traktu a predkladaný vynález poskytuje takú liečbu a použitie kombinácie EFA alebo odvodených EFA s vyššie uvedenými inhibítormi enzýmov pri výrobe liečiv na liečenie akéhokoľvek takého ochorenia obličiek alebo močového traktu.

Prostriedky podľa predkladaného vynálezu môžu byť použité na liečenie akejkoľvek formy ochorenia alebo poruchy reprodukčného systému alebo menštruačného cyklu, vrátane bolesti prsníkov, premenšuačného syndrómu, dysmenorrhey alebo endometriózy, a predkladaný vynález poskytuje takú liečbu a použitie kombinácie EFA alebo odvodených EFA s vyššie uvedenými inhibítormi enzýmov pri

výrobe liečiv na liečbu akéhokoľvek takého ochorenia alebo poruchy reprodukčného systému alebo menštruačného cyklu, vrátane bolesti prsníkov, premenštruačného syndrómu, dysmenorrhey alebo endometriózy.

Je prekvapivé, že terapeutické efekty EFA a odvodených EFA môžu byť významne zvýšené kombinovaním podania EFA s liekom, ktorý blokuje konverziu EFA na ich metabolity. Lieky, ktoré blokujú COX alebo LOX alebo FACL skupiny enzýmov, sú najmä vhodné.

Toto je neočakávané zistenie, pretože sa všeobecne predpokladalo, že COX a LOX enzýmy vykazujú svoje terapeutické účinky nie tým, že by konzervovali mastné kyseliny, ale tým, že blokujú ich konverziu na prostaglandíny, leukotriény a ďalšie eikosanoidy. Všeobecne sa predpokladalo, že zníženie koncentrácie eikosanoidov je zásadným mechanizmom účinku; a Vane, Samuelson a Bergstrom dostali za tento objav Nobelovu cenu, takže sa jedná jednoznačne o najprijímanejšiu hypotézu. Poslednou vecou, ktorú by odborník v obore chcel uskutočňovať, je súčasné podávanie substrátov pre COX a LOX enzýmy a inhibítorov COX a LOX enzýmov. To by malo zvyšovať tvorbu eikosanoidov, ktorú by tieto lieky mali blokovať. Preto odborníci často uvádzajú, že jednou cestou na zlepšenie terapie ochorenia, ktoré môžu reagovať na COX a LOX inhibítory, je redukcia hladín relevantných mastných kyselín, alebo v diéte, alebo inakšie. Tak, napríklad, hlavná farmaceutická spoločnosť, ktorá sa zaoberá mastnými kyselinami a syntézou prostaglandínov, vyvíja inhibítory delta-6-

a delta-5-desaturáz ako protizápalové liečivá (MG Obukowicz et al, J Pharmacol Exp Ther 1998; 287: 157-166). Cieľom týchto liekov je redukcia hladín prekurzorov prostaglandínov, ako je kyselina arachidonová, kyselina dihomogammalinolenová a kyselina eikosapentaenová. Pretože sú COX a LOX inhibítory tiež protizápalovými liečivami, je táto idea celkom odlišná od myšlienky, že terapeutické efekty COX a LOX inhibítorov môžu byť zvýšené zvýšením hladín týchto mastných kyselín.

Naopak, výsledkom podávania prostriedkov podľa predkladaného vynálezu je to, že terapeutické efekty EFA a liekov, ktoré inhibujú metabolizmus EFA prostredníctvom LOX, COX alebo FACL enzýmu, budú dramaticky zvýšené súčasným podávaním mastných kyselín s liečivom. Tento koncept môže byť aplikovaný na akékoľvek súčasné aj budúce LOX, COX alebo FACL inhibítory. Z tohoto hľadiska sú najmä významné zlúčeniny, ktoré inhibujú COX-1 a COX-2, alebo COX-2 selektívne, alebo LOX selektívne alebo COX a LOX dohromady. Toto je preto, že používanie týchto zlúčenín je veľmi rozšírené a známe a tieto zlúčeniny sú ľahko dostupné na podávanie.

Predkladaný vynález poskytuje súčasné podávanie, v jednom alebo viacerých prostriedkoch, jednej alebo viacerých EFA alebo odvodených EFA, ktoré sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej GLA, DGLA, AA, SA a EPA, výhodne kyseliny eikosapentaenové a/alebo kyseliny gamma-linolenovej, ktoré sú dobre tolerované vo vysokých dávkach, spoločne s jedným alebo viacerými liečivami, ktoré inhibujú COX-1 alebo COX-2, jeden alebo viac LOX enzýmov alebo

jeden alebo viac FACL enzýmov. Najmä vhodnými sú tie liečivá, ktoré inhibujú 5-lipoxygenázu, ktoré inhibujú ako COX-1, tak COX-2, alebo ktoré selektívne inhibujú COX-2. Mastné kyseliny môžu byť použité v dávkach od 5 mg do 50 g/deň, výhodne 100 mg až 20 g/deň a najlepšie od 500 mg do 10 g/deň. Tieto mastné kyseliny môžu byť použité v akejkoľvek vhodnej forme, ktorá zvýši hladiny mastných kyselín v tkanivách. Vhodnými formami sú volné kyseliny, soli, estery, ako sú etylestery mono-, di- a triglyceridy, amidy, estery cholesterolu, fosfolipidy a akékoľvek ďalšie vhodné formy. Inhibítory enzýmov môžu byť použité v dávkach, v ktorých sú bezpečné a účinné pre každý jednotlivý liek. Môžu byť použité ďalšie vhodné farmaceutické prísady. Modrozelená riasa spirulina nie je považovaná za terapeutické činidlo, ktoré by mohlo byť použité v prostriedkoch podľa predkladaného vynálezu, pretože jej olej v prirodzenej podobe obsahuje pravdepodobne príliš kyseliny linoleovej a málo cieľových mastných kyselín. Prostriedky podľa predkladaného vynálezu sú určené na orálne podanie.

Cieľom takéhoto kombinovaného podania je zvýšenie hladín mastných kyselín v bunkách tým, že sa im dodajú mastné kyseliny alebo ich prekursor, spoločne s liekom, ktorý blokuje metabolizmus mastných kyselín nejakým metabolickým spôsobom. Predkladaný vynález bude teraz dokreslený v nasledujúcich príkladoch.

Príklady uskutočnenia vynálezu

U 80-ročnej ženy bol diagnostikovaný inoperabilný nádor hrubého čreva, ktorý metastázoval do pečene. Mala nádej na 2 mesiace života. V snahe o kontrolu rastu nádoru jej boli podávané 2g/deň etyl-EPA spoločne s 1 g/deň AA vo forme triglyceridu. Bol zaznamenaný mierny pozitívny efekt a po 4 mesiacoch bola stále nažive. Nádor však jasne rástol, aj keď pomalšou rýchlosťou. Preto sa jej ďalej nasadilo 200 mg bd (t.j. dvakrát za deň, ráno a večer) celecoxibu, selektívneho inhibítora COX-2. Nádor prestal rásť a žena bola stále nažive 12 mesiacov od zahájenia liečby masnými kyselinami. Nakoniec pacientka zomrela, ale táto liečba predĺžila jej život.

45-ročná žena trpela ťažkou depresiou po dobu 10 rokov a nereagovala na liečbu rôznymi antidepressívami rôznych tried. Z dôvodu dôkazov o zvýšenej tvorbe prostaglandínu pri depresii sa jej nasadil kombinovaný COX-1 a COX-2 inhibítor ibuprofén. Uďávala, že má marginálny efekt, ale tento efekt nebol pozorovateľom zrejmy. Preto sa liečba ibuprofénom ukončila a zahájila sa liečba etyleikosapentaenoátom v dávke 1 g/deň. Táto liečba mala určitý efekt, ale pacientka zďaleka nebola v poriadku. Keď sa však k EPA pridal ibuprofén, tak došlo k dramatickému zlepšeniu a pacientka sa cítila po dobu 4 mesiacov dobre. Kombinácia ibuprofénu, COX-1 a COX-2 inhibítora a EPA mala dramaticky priaznivý efekt, ktorý nebol dosiahnuteľný žiadnym liekom samotným.

52-ročná žena trpela veľa rokov revmatoidnou artritídou. Obvykle bola liečená štandardnými nesteroidnými antirevmatikami (NSAID). Hoci táto liečba prinášala mierne zlepšenie ťažkostí, mala významné nežiadúce účinky na žalúdok. Pred 6-mesiacmi prešla na liečbu novým selektívnym COX-2 inhibítorom, celecoxibom. Táto liečba nemala lepšie účinky na artritídu, ale mala významne lepšie žalúdočné nežiadúce účinky. Okrem celecoxibu používala pacientka 2 g/deň GLA vo forme obohateného mikrobiálneho oleja. Po 3mesiacoch sa začala artritída významne zlepšovať, zmiernili sa otoky kĺbov a prvýkrát v posledných rokoch pociťovala zlepšenia ochorenia.

81-ročná žena bola veľmi zabúdajúca a jej rodina si myslela, že u nej vzniká Alzheimerova choroba (AD). Pretože existujú dôkazy, že NSAID indometacín môže spomaliť progresiu AD, predpísal jej syn- lekár - indometacín. Počas 6 mesiacov bol zrejmy mierny efekt, ale nedošlo na významnejšiu zmenu. Na základe pokusu na zvieratách, ktoré popisujú priaznivé účinky AA na stárnutie mozgu potkanov jej bolo pridaných 800 mg AA vo forme triglyceridov. Počas nasledujúcich 12 mesiacov pacientka pociťovala významnú obnovu energie, lepšie vnímala, čo sa okolo nej deje a významne sa zlepšila v zapamätaní denných udalostí.

U 61-ročného muža sa rozvinul non-Hodgkinský lymfóm s mnohočetnými zväčšenými uzlinami na krku, v slabínovej oblasti a v dutine brušnej. Z rôznych dôvodov si neželal zahájiť štandardnú chemoterapiu,

a preto sa mu namiesto toho začalo podávať 8 g/deň kyseliny eikosapentaenovej vo forme čistého etylesteru. Táto liečba bola zahájená na základe experimentálnych dôkazov naznačujúcich, že kyselina eikosapentaenová môže indukovať apoptózu v nádorových bunkách bez poškodenia normálneho tkaniva. Došlo k určitému zmenšeniu nádoru, hoci palpabilné nádorové masy boli stále významné. Po 4 týždňoch preto okrem kyseliny eikosapentaenovej začal používať vysoké dávky celecoxibu, 200 mg štyrikrát za deň. Štvrtý deň liečby bol pozorovaný dramatický efekt s vymiznutím palpabilných uzlín počas 48 hodín. Pacient sa súčasne cítil veľmi zle, ustatý, mal horúčku a kožné rash po dobu približne 72 hodín, pravdepodobne v dôsledku rýchlej lýzy nádoru. Toto vymiznutie nádoru bolo potom potvrdené CT vyšetrením. V tomto prípade mala teda masť kyselina samotná iba mierny efekt, ale pridanie COX-2 inhibítora produkovalo dramatickú reakciu.

Týchto päť kazuistík ilustruje priaznivé účinky kombinovanej terapie EFA a inhibítora COX-1, COX-2 alebo LOX enzýmov.

Príklady prostriedkov

1. Prostriedky vo forme kapsúl z mäkkej alebo tuhej želatíny, ktoré každá obsahujú medzi 100 mg a 1000 mg kyseliny eikosapentaenovej vo forme etylesteru alebo triglyceridu, kde prípravok EPA obsahuje aspoň 70% kyseliny eikosapentaenovej alebo jej derivátu, menej ako 10% kyseliny dokosaheptaenovej alebo jej derivátu, a menej ako 10% kyseliny linoleovej alebo jej derivátu, spoločne s inhibítorom COX-1 alebo COX-2 alebo LOX alebo liečivom, ktoré má inhibičné

účinky na viac týchto enzýmov. Dávka mastnej kyseliny by mala byť taká, aby bolo dodávané medzi 50 mg a 1000 mg mastnej kyseliny za deň a tiež taká, aby bolo dosiahnutá vhodná denná dávka pre COX alebo LOX inhibítor.

2. Kombinované balenie, v ktorom je kyselina eikosapentaenová vo forme uvedenej v príklade 1 vo forme kapsule z mäkkej alebo tuhej želatíny a COX alebo LOX inhibítor je vo forme tablety, kapsule alebo v inej vhodnej dávkovej forme, kde tieto dve dávkové formy sú poskytnuté v rovnakom balení s návodom na ich kombinované použitie.
3. Prostriedky ako v bode 1 alebo 2, v ktorých prípravok kyseliny eikosapentaenovej obsahuje viac ako 90% kyseliny eikosapentaenovej a kde podiel kyseliny linoleovej alebo kyseliny dokosahexaenovej je menší ako 5%, výhodne menší ako 1%.
4. Prostriedky ako v bodoch 1 až 3, v ktorých je EPA nahradená alebo doplnená prípravkom mastnej kyseliny vybranej zo skupiny zahrnujúcej GLA, DLGA, AA a SA.
5. Prostriedky ako v bodoch 1 až 4, v ktorých je liečivom nesteroidný protizápalový liek s duálnym účinkom na COX-1 a COX-2, ako je aspirín, ibuprofén, indometacín alebo akýkoľvek iný liek tejto triedy.
6. Prostriedky ako v bodoch 1 až 4, v ktorých je liečivom selektívny COX-2 inhibítor, ako je celecoxib, rofecoxib alebo akýkoľvek iný selektívny inhibítor.

7. Prostriedky ako v bodoch 1 až 4, v ktorých je liečivom zlúčenina, ktorá má inhibičnú aktivitu pre LOX s alebo bez inhibičnej aktivity pre COX.
8. Prostriedky ako v bodoch 1 až 4, v ktorých je liečivom zlúčenina, ktorá inhibuje koenzým-A ligázy mastných kyselín (FACL).
9. Prostriedky ako v bodoch 1 až 4, v ktorých sú zmiešané dve ako viac liečiv s inhibičnou aktivitou pre COX-1, LOX- alebo FACL.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutický prostriedok pre orálne podanie, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje prípravok mastnej kyseliny obsahujúcej viac ako 70% kyseliny eikosapentaenovej (EPA) alebo derivátu kyseliny eikosapentaenovej a menej ako 10% kyseliny dokosahexaenovej alebo derivátu kyseliny dokosahexaenovej a menej ako 10% kyseliny linoleovej alebo derivátu kyseliny linoleovej, ktorý je v rovnakej dákovej forme alebo balení kombinovaný s inhibítorom enzýmu vybraným zo skupiny zahrnujúcej inhibítor COX-1 a/alebo COX-2, inhibítor LOX a inhibítor jedného alebo viac FACL enzýmov.

2. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že prípravok mastnej kyseliny obsahuje viac ako 80%, výhodne viac ako 90% kyseliny eikosapentaenovej alebo derivátu kyseliny eikosapentaenovej a menej ako 5% kyseliny dokosahexaenovej alebo derivátu kyseliny dokosahexaenovej a menej ako 5% kyseliny linoleovej alebo derivátu kyseliny linoleovej.

3. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že prípravok mastnej kyseliny obsahuje viac ako 90%, výhodne viac ako 95% kyseliny eikosapentaenovej alebo derivátu kyseliny eikosapentaenovej a menej ako 18% kyseliny dokosahexaenovej alebo derivátu kyseliny dokosahexaenovej a menej ako 18% kyseliny linoleovej alebo derivátu kyseliny linoleovej.

4. Prostriedok podľa akéhokoľvek z nárokov 1 až 3, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že prípravok mastnej kyseliny je vo forme voľnej kyseliny a/alebo derivátu vybraného zo skupiny zahrnujúcej: soli, ako sú sodné, draselné alebo lítne soli; estery, ako sú etylestery a cholesterolové estery; mono-, di- a triglyceridy; amidy; fosfolipidy; a akékoľvek ďalšie deriváty, ktoré môžu zvýšiť koncentrácie mastné kyseliny v krvi alebo v tkanive.

5. Farmaeutický prostriedok podľa akéhokoľvek z nárokov 1 až 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že EPA je v ňom nahradená alebo pridaná k jednému alebo viac ďalších prípravkov kyseliny gamma-linoleovej (GLA), kyseliny dihomogamma-linolenovej (DGLA), kyseliny arachidónovej (AA) a kyseliny stearidonovej (SA), kde každý z týchto prípravkov obsahuje menej ako 10% kyseliny dokosahexaenovej a menej ako 10% kyseliny linoleovej.

6. Farmaceutický prostriedok podľa akéhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že inhibítorom enzýmu je kombinovaný inhibítor COX-1 a COX-2, alebo selektívny COX-2 inhibítor, alebo inhibítor jednej LOX skupiny enzýmov, alebo kombinovaný inhibítor COX a LOX enzýmov.

7. Farmaceutický prostriedok podľa akéhokoľvek z nárokov 1 až 6, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je použitý na liečbu akejkoľvek formy nádorov alebo nádorovej kachexie.

8. Farmaceutický prostriedok podľa akéhokoľvek z nárokov 1 až 6, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je použitý na liečenie akejkoľvek formy psychiatrických ochorení, vrátane schizofrénie, schizoafektívnych porúch, schizotypie, depresie, úzkosti, bipolárnej poruchy, mánie, hraničných porúch osobnosti, alkoholizmu a hyperaktivity spojenej s poruchou osobnosti alebo akéhokoľvek iného psychiatrického ochorenia.
10. Farmaceutický prostriedok podľa akéhokoľvek z nárokov 1 až 6, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je použitý na liečenie akejkoľvek formy neurologického alebo neurodegeneratívneho ochorenia, vrátane Parkinsonovej choroby, Alzheimerovej choroby, amyotrofickej laterálnej sklerózy, Huntingtonovej choroby a iných „tripletových ochorení“, mrtvice, multiinfarktovej a inej demencie, roztrúsenej sklerózy, chronickej únavy a epilepsie.
11. Farmaceutický prostriedok podľa akéhokoľvek z nárokov 1 až 6, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, je použitý na liečenie akejkoľvek formy zápalového ochorenia, vrátane akejkoľvek formy artritídy, akejkoľvek formy zápalového ochorenia kože, vrátane psoriázy a ekzému, astmy, akejkoľvek formy zápalového ochorenia gastrointestinálneho traktu, vrátane ulceratívnej kolitídy a Crohnovej choroby, a akejkoľvek formy zápalového ochorenia iného orgánu, vrátane obličiek, reprodukčného systému, očí a mozgu.

12. Farmaceutický prostriedok podľa akéhokoľvek z nárokov 1 až 6, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je použitý na liečenie akejkoľvek formy kardiovaskulárneho alebo cerebrovaskulárneho ochorenia.
13. Farmaceutický prostriedok podľa akéhokoľvek z nárokov 1 až 6, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je použitý na liečenie akejkoľvek formy respiračného ochorenia, ako je astma alebo chronická obštrukčná choroba pľúc.
14. Farmaceutický prostriedok podľa akéhokoľvek z nárokov 1 až 6, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je použitý na liečenie akejkoľvek formy metabolického ochorenia, vrátane diabetu, syndrómu X a akejkoľvek poruchy metabolizmu vápnika, vrátane osteoporózy, urolitiázy alebo tvorby kameňov v močovom trakte.
15. Farmaceutický prostriedok podľa akéhokoľvek z nárokov 1 až 6, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je použitý na liečenie akéhokoľvek ochorenia obličiek alebo močového traktu.
16. Farmaceutický prostriedok podľa akéhokoľvek z nárokov 1 až 6, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je použitý na liečenie akejkoľvek formy ochorenia reprodukčného systému, vrátane bolestí prsníkov, premenštruačného syndrómu, dysmenorrhey alebo endometriózy.
17. Súčasné podanie prípravku mastnej kyseliny vo farmaceutickom prostriedku podľa akéhokoľvek

z nárokov 1 až 5 s inhibítorom COX-1 alebo COX-2 alebo LOX alebo jedného alebo viac FACL enzýmov pri liečení akéhokoľvek z nasledujúcich ochorení:

Akékoľvek formy nádorov;

Akkoľvek formy psychiatrických ochorení, vrátane schizofrénie, schizoafektívnych porúch, schizotypie, depresie, úzkosti, bipolárnej poruchy, mánie, hraničných porúch osobnosti, alkoholizmu a hyperaktivity spojenej s poruchou osobnosti alebo akéhokoľvek iného psychiatického ochorenia;

Akekoľvek formy neurologického alebo neurodegeneratívneho ochorenia, vrátane Parkinsonovej choroby, Alzheimerovej choroby, amyotrofickéj laterálnej sklerózy, Huntingtonovej choroby a iných „tripletových ochorení“, mŕtvica, multiinfarktovej a inej demencie, roztrúsenej sklerózy, chronickej únavy a epilepsie;

Akekoľvek formy zápalového ochorenia, vrátane akekoľvek formy artritídy, akekoľvek formy zápalového ochorenia kože, vrátane psoriázy a ekzému, astmy, akekoľvek formy zápalového ochorenia gastrointestinálneho traktu, vrátane ulceratívnej kolitídy a Crohnovej choroby, a akekoľvek formy zápalového ochorenia iného orgánu, vrátane očí a mozgu;

Akekoľvek formy kardiovaskulárneho alebo cerebrovaskulárneho ochorenia;

Akekoľvek formy respiračného ochorenia;

Akekoľvek formy metabolického ochorenia, vrátane diabetu, syndromu X a akekoľvek poruchy metabolizmu vápnika, vrátane osteoporózy, urolitiázy alebo tvorby kameňov v močovom trakte;

Akéhokoľvek ochorenia obličiek alebo močového traktu;

Akejkoľvek formy ochorenia alebo poruchy reprodukčného systému alebo menštruačného cyklu.

18. Použitie prípravku mastnej kyseliny vo farmaceutickom prostriedku podľa akéhokoľvek z nárokov 1 až 5 a inhibítora COX-1 alebo COX-2 alebo LOX alebo jedného alebo viac FACL enzýmov pri výrobe liečiva na liečbu akéhokoľvek z nasledujúcich ochorení:

Akékoľvek formy nádorov;

Akékoľvek formy psychiatrických ochorení, vrátane schizofrénie, schizoafektívnych porúch, schizotypie, depresie, úzkosti, bipolárnej poruchy, mánie, hraničných porúch osobnosti, alkoholizmu a hyperaktivity spojenej s poruchou osobnosti alebo akéhokoľvek iného psychiatrického ochorenia;

Akejkoľvek formy neurologického alebo neurodegeneratívneho ochorenia, vrátane Parkinsonovej choroby, Alzheimerovej choroby, amyotrofickej laterálnej sklerózy, Huntingtonovej choroby a iných „tripletových ochorení“, mrtvice, multiinfarktovej a inej demencie, roztrúsenej sklerózy, chronickej únavy a epilepsie;

Akejkoľvek formy zápalového ochorenia, vrátane akejkoľvek formy artritídy, akejkoľvek formy zápalového ochorenia kože, vrátane psoriázy a ekzému, astmy, akejkoľvek formy zápalového ochorenia gastrointestinálneho traktu, vrátane ulceratívnej kolitídy a Crohnovej choroby, a akejkoľvek formy zápalového ochorenia iného orgánu, vrátane očí a mozgu;

Akejkoľvek formy kardiovaskulárneho alebo cerebrovaskulárneho ochorenia;

Akejkoľvek formy respiračného ochorenia;

Akejkoľvek formy metabolického ochorenia, vrátane diabetu, syndromu X a akejkoľvek poruchy metabolizmu vápnika, vrátane osteoporózy, urolitiázy alebo tvorby kameňov v močovom trakte;

Akéhokoľvek ochorenia obličiek alebo močového traktu;

Akejkoľvek formy ochorenia alebo poruchy reprodukčného systému alebo menštruačného cyklu.

Obr. 1 Metabolizmus esenciálnych mastných kyselín (EFA)

