



(12) PATENT

(19) NO

(11) 324534

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 31/10 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61K 31/20 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
A61K 36/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20043093	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr
(22)	Inng.dag	2004.07.19	(85)	Videreføringsdag
(24)	Løpedag	2004.07.19	(30)	Prioritet
(41)	Alm.tilgj	2006.01.20		
(45)	Meddelt	2007.11.19		
(73)	Innehaver	Thia Medica AS, Ibsensgt 104, 5052 BERGEN		
(72)	Oppfinner	Rolf Kristian Berge, Tjørnhaugen 50, 5152 BØNES		
(74)	Fullmektig	Acapo AS, Postboks 1880 Nordnes, 5817 BERGEN		

(54)	Benevnelse	Materiale fremstilt fra en kombinasjon av ikke-β-oksiderbare fettsyreanaloger og en planteolje eller fiskeolje samt anvendelser derav		
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen		
(57)	Sammendrag			

Det beskrives en sammenblanding fremstilt fra en kombinasjon av ikke- β -oksiderbare fettsyreanaloger og planteolje og/eller fiskeolje, og anvendelse av nevnte materialer for fremstilling av et farmasøytisk eller ernæringsmessig materiale for hindring og/ eller behandling av insulin resistens, obesitet, diabetes, fettlever, hyperkolesterolemi, dyslipidemi, aterosklerose, koronar hjertesvikt, trombose, stenose, sekundær stenose, myokardisk infarkt, slag, høyt blodtrykk, endotelisk dysfunksjon, prokoagulent tilstand, polysistisk eggstokksyndrom, metabolsk syndrom, cancer, inflammatoriske forstyrrelser og proliferative hudforstyrrelser

OMRÅDET FOR OPPFINNELSEN

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører et materiale omfattende en planteolje og/eller fiskeolje og en ikke- β -oksidierbar fettsyreanalog, samt anvendelser derav.

5

Anvendelse av en kombinasjon av ikke- β -oksiderbare fettsyreanaloger og en planteolje eller fiskeolje har vist overraskende synergistiske effekter. Den foreliggende oppfinnelse vedrører en sammenblanding fremstil fra en kombinasjon av ikke- β -oksiderbare fettsyreanaloger og en planteolje eller fiskeolje, og anvendelse av nevnte materialet for fremstilling av et farmasøytisk eller ernæringsmessig materiale for prevensjon og/ eller behandling av insulin resistens, obesitet, diabetes, fettlever, hyperkolesterolemi, dyslipidemi, aterosklerose, koronar hjertesykdom, trombose, stenose, sekundær stenose, myokardisk infarkt, slag, forhøyet blodtrykk, endotelisk dysfunksjon, prokoagulent tilstand, polycystisk eggstokksyndrom, metabolsk syndrom, cancer, inflammatoriske forstyrrelser og prolifererende hudforstyrrelser.

10

15

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

20

I tidligere patentsøknader har oppfinner beskrevet nyttige applikasjoner av ikke- β -oksiderbare fettsyreanaloger ifølge foreliggende oppfinnelse i behandling og hindring av obesitet (NO 2000 5461), diabetes (NO 2000 5462), primær og sekundær stenose (NO 2000 5463), cancer (NO 2002 5930), prolifererende hudforstyrrelser (NO 2003 1080), inflammatoriske og autoimmune forstyrrelser (NO 2003 2054).

25

Det er tidligere kjent at oljer kan ha fordelaktige effekter (Dallongeville et al, J. Biol. Chem. Vol 276, No. 7, pp. 4634-4639. 2001 og Demoz et al, Biochemica et Biophysica Acta 1199, pp 238-244. 1994).

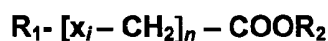
5 Overraskende har oppfinnerne funnet at anvendelse av en konvensjon av ikke-
 oksiderbare fettsyreanaloger med en planteolje eller fiskeolje har synergistiske
 nyttige biologiske effekter. Oppfinnerne har vist at kombinasjonen av ikke-
 oksiderbare fettsyreanaloger med en planteolje eller fiskeolje senker
 konsentrasjonen av plasmakolesterol, triglyserider og fosfolipider, og øker fettacyl
 CoA oksidase aktivitet. Basert på disse uventede funn forventes det at
 10 kombinasjonen av ikke- β -oksiderbare fettsyreanaloger og en planteolje eller fiskeolje
 vil ha en øket preventiv og/ eller terapeutisk effekt på alle sykdommer som de ikke- β -
 oksiderbare fettsyreanaloger er effektive mot, sammenlignet med effekten av
 fettsyreanaloger alene.

15

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Den foreliggende oppfinnelse vedrører et materiale og anvendelse av et preparat
 omfattende en kombinasjon av:

- 20 i) en planteolje eller fiskeolje, og
 ii) en ikke- β -oksiderbar fettsyreanalog, hvor nevnte ikke- β -oksiderbare
 fettsyreanalog har følgende generelle formel (I)



25

- hvor R_1 er et C_1 - C_{24} alkyl, alkenyl eller alkynyl, og
- hvor R_2 representerer hydrogen eller C_1 - C_4 alkyl, og
- hvor n er et heltall fra 1 til 12, og
- hvor i er et oddetall og indikerer posisjonen i forhold til $COOR_2$, og
- 30 - hvor X_i uavhengig av hverandre er valgt fra gruppen omfattende O, S, SO,
 SO₂, Se og CH₂, og
- med den forutsetning at minst en av X_i ikke er CH₂,
- eller et salt, prodrug eller kompleks derav.

35 De ikke- β -oksiderbare fettsyreanaloger ifølge formel (I) er langkjedete fettsyre-
 analoger som er analoge til de som naturlig forekommer *in vivo*. De gjenkjennes

således av de samme enzymer som β - og i noen tilfeller ω -oksiderbare naturlige langkjedete fettsyrer, men de kan ikke oksideres på denne måte.

Under β -oksidasjonen blir en fettsyre enzymatisk oksiderende spaltet mellom karbon
 5 2 og 3 (idet man teller fra karboksylsyreenden av fettsyren), noe som resulterer i fjerning av to karbonatomer på den ene side av oksideringssetet som eddiksyre. Trinnet repeteres deretter på den nå to karboner kortere fettsyre, og repeteres igjen inntil fettsyren er fullstendig oksidert. β -oksidasjon er den vanligste vei hvor hovedandelen av fettsyrene kataboliseres *in vivo*. β -oksidering som blokkeres av
 10 forbindelsene av (I) oppnås ved innsetting av en ikke-oksidbar gruppe i x-posisjonen i formelen ifølge foreliggende oppfinnelse.

ω -oksidering er et alternativ til β -oksidering. Det er en mindre vanlig måte og langsommere biologisk prosess, som oksiderer fettsyren, ikke fra karboksylenden,
 15 men i stedet fra metyl/ hydrofobisk hodegruppeende av molekylet, her benevnt R_1 . I fettsyreanalogene ifølge (I), kan ω -oksidering blokkeres ved innsetting av en dobbel- eller trippelbinding i metyl/ hydrofobisk hodegruppe nær metylenden, eller at R_1 er C_6 - C_{24} alkylgrupper subsidiert med forskjellige blokkerende forbindelser. Denne blokkering av ω -oksidasjon potensierteffektene av de β -oksiderbare
 20 fettsyreanaloger ved at deres nedbrytelse ytterligere reduseres.

Selv om der kan være store strukturelle forskjeller mellom forskjellige ikke- β -
 oksiderbare fettsyreanaloger i formel (I), så forventes de biologiske funksjoner av
 alle forbindelser av formelen til å være tilsvarende på grunn av at de alle blokkerer β -
 25 oksidasjon på samme måte. Denne manglende evne av fettsyreanalogene til å kunne β -oksideres (og i noen tilfeller ω -oksideres), fører til at analogene bygges opp i mitokondria, som dermed utløser β -oksidering av *in vivo* naturlig forekommende fettsyrer, som deretter leder til mange av de biologiske effekter av fettsyreanalogene ifølge oppfinnelsen. (Berge RK et al. (2002) Curr Opin Lipidol 13(3):295-304).

30 Fettsyre β -oksidasjonsreaksjonsveien er hovedreaksjonsvei for metabolisme av fett. Den innledende og hastighetsbegrensende reaksjon utføres i peroksisomer i lever ved acyl-CoA oksidase. Acyl-CoA oksidase katalyserer dehydrogeneringen av acyl-CoA tioestere til de korresponderende trans-2-enoyl CoA. En fettsyreanalog i
 35 samsvar med formel (I); tetradesylioeddiksyre (TTA), har blitt anvendt tidligere av oppfinnerne av oppfinnelsen for å teste de forskjellige biologiske effekter av fettsyren. Med foreliggende oppfinnelse ble dets effekt på acyl-CoA oksidase testet,

og likeledes effekten av forskjellige planteoljer og fiskeoljer, alene eller i kombinasjon. TTA alene effektuerte en stor økning i dette enzymets aktivitet sammenlignet med negativ kontroll. Plante- og fiskeoljene alene utviste en svært liten økning i acyl- CoA oksidase aktivitet sammenlignet med negativ kontroll.

- 5 Solsikkeoljen økte ikke aktiviteten av TTA idet den administreres samtidig. Dette er hva en kunne forvente, det vil si at acyl- CoA oksidase aktiviteten av TTA med oljer vil være den samme som for uten tilsetning av oljer. Fiskeolje og olivenolje viste en liten potensierte av økningen av acyl- CoA oksidase aktivitet med TTA. Soyaolje uten TTA hadde neglisjerbare effekter på acyl- CoA oksidase aktivitet, men
- 10 kombinert med TTA utviste den en 60 % økning sammenlignet med effekten av TTA alene. Denne potensierte av TTA som en acyl- CoA oksidase aktivator med soyaolje er ganske uventet.

- I foreliggende oppfinnelse ble effekten av ikke- β -oksiderbare fettsyreanaloger på
- 15 fosfolipidnivåer også testet, og likeledes effekten av forskjellige planteoljer og fiskeoljer, alene eller sammen med TTA. Solsikkeolje og fiskeolje reduserte fosfolipidnivåene, og potensierte TTAers evne til å gjøre dette utover de fosfolipid-senkende evner til enten TTA eller oljene alene. Soyaolje og olivenolje økte faktisk fosfolipidnivåene, men, uventet, disse oljer potensierte vesentlig TTAs evne til å
- 20 redusere fosfolipidnivåene. Effekten av soyaolje er spesielt bemerkelsesverdig, idet den selv økte fosfolipidnivåene med 10 % sammenlignet med kontroll, men idet den ble gitt med TTA senket fosfolipidnivået med ytterligere 40 % sammenlignet med TTA alene.

- 25 I foreliggende oppfinnelse ble effekten av ikke- β -oksiderbare fettsyreanaloger på kolesterolnivået også testet, og likeledes effekten av forskjellige planteoljer og fiskeoljer, alene eller sammen med TTA. TTA senket kolesterolnivået mer enn noen av plante- eller fiskeoljene alene. Solsikkeolje eller fiskeolje uten TTA senket kolesterolnivået noe, og med TTA var kolesterolnivået lavere enn for TTA alene.
- 30 Olivenolje og soyaolje øker faktisk kolesterolnivåene i seg selv, men, ganske uventet, idet de tilsettes til TTA så forbedrer disse TTAs evne til å senke kolesterolet. Denne TTA- potensierte effekt var større med soyaolje, som reduserte kolesterolnivået med 60 % sammenlignet med TTA alene.

- 35 TTA har blitt vist å redusere plasma triacylglyserolnivået ved å øke antallet mitokondrier og stimulere mitokondriell β -oksidasjon av normalt mettede og umettede fettsyrer til ketonlegemer (Froyland L et al. (1997) J Lipid Res 38: 1851-

- 1858). I foreliggende oppfinnelse blir det funnet at denne effekt var ytterligere uventet potensiert ved tilsetning av planteoljer og fiskeoljer. Olivenolje, solsikkeolje og fiskeolje senket alle triacylglycerolnivåene på egen hånd, og solsikkeolje og fiskeolje enda mer enn TTA alene, og ytterligere potensierte den kolesterolsenkende effekt av TTA over det som fremgår for enten oljene eller TTA alene. Soyaoilje viste de mest spektakulære resultater, på egen hånd så økte faktisk kolesterolnivået med 15 % sammenlignet med kontroll, men ganske uventet så potensierte den TTAs kolesterolsenkende evne med 130 %.
- 10 Nivået av fettsyrer i blodet er normalt bestemt av de relative rater av lipolyse og esterifisering i adipos vev, og opptaket av fettsyrer i muskel. I musklene inhiberer fettsyrer glukoseopptak og oksidering. Økte nivåer av fettsyrer og triacylglycerol i blodet og muskler korrelerer derfor med obesitet og insulin resistens, og likeledes med en redusert evne til å metabolisere glukose (Olefsky JM (2000) J Clin Invest 106: 467-472; Guerre-Millo M et al (2000) J Biol Chem 275: 16638-16642).
- 15 Stimulering av fettsyreoksidering og redusert plasma fettsyrekonsentrasjon med ikke- β -oksiderbare fettsyreanaloger og planteolje og/ eller fiskeoljer kan derfor hindre og behandle insulin resistens og sykdommer forårsaket derav (Shulman GI (2000) J Clin Invest 106 (2): 171-176). TTA har blitt funnet å fullstendig hindre høyfett diett-indusert insulin resistens og adipositet, og redusere adipositet, hyperglysemi og insulin sensitivitet i obese rotter (Madsen M et al. (2000) J Lipid Res 43(5): 742-50).
- 20 På grunn av de uventede synergistiske resultater funnet av oppfinnerne ved anvendelse av både TTA og planteoljer og/ eller fiskeoljer, uten å være bundet av en spesifikk teori for hva resultatene viser, kan vi nå forvente at denne kombinasjon vil være enda mer effektiv i behandling av disse tilstander. Vi forventer også at TTA potensières av fiskeoljer og planteoljer i behandling av beslektede sykdommer og forstyrrelser inkluderende høyt blodtrykk, økte lipid- og kolesterolnivåer, endotelisk dysfunksjon, prokoagulent tilstand, polysistisk eggstokksyndrom og metabolsk syndrom.
- 30 Familien peroksisom proliferator aktivert reseptor (PPAR) er pleiotrofe regulatorer av cellulære funksjoner så som cellulær proliferasjon, differensiering og lipid homeostase (Ye JM et al., (2001) Diabetes 50: 411-417). PPAR- familien omfatter tre subtyper; PPAR α , PPAR β og PPAR γ . TTA er en potent ligand for PPAR α (Forman BM, Chen J, Evans RM (1997) Proc Natl Acad Sci 94: 4312-4317; Gottlicher M et al. (1993) Biochem Pharmacol 46: 2177-2184; Berge RK et al (1999) Biochem J 343(1): 191-197) og aktiverer også PPAR β og PPAR γ (Raspe E et al.
- 35

- (1999) *J Lipid Res* 40: 2099-2110). Som en PPAR α - aktivator stimulerer TTA katabolismen av fettsyrer med å øke deres cellulære opptak. Senking av plasma triglyseridnivåer med TTA forårsaket et skift i lever cellulær metabolisme, mot PPAR α regulert fettsyremetabolisme i mitokondrier. (Grav HJ et al. (2003) *J Biol Chem* 278(33): 30525-33) Idet effekten av TTA på plasma triacylglyserol er rettet mot PPAR α - aktivering, som er demonstrert med fravær av denne effekt i PPAR α knockout mus, så reduserer fiskeolje plasma triacylglyserolnivået selv i knockout mus (Dallongeville J et al. (2001) *J Biol Chem* 276: 4634-4639).
- 10 Tilsetning med diatarisk n-3 poly umettede fettsyrer, så som finnes i fiskeolje, stimulerer hepatisk peroksimal acyl- CoA oksidase aktivitet og således fettsyreoksidasjon i leveren og i mindre grad i skjelettmuskelen (Ukropec J et al. (2003) *Lipids* 38(10): 1023-9). En fiskeoljerik diett har blitt vist å øke både aktiviteten og mRNA nivåene av hepatiske mitokondrielle og peroksimale fettsyreoksidierende enzymer (Hong DD et al. (2003) *Biochim Biophys Acta: Mol Cell Biol Lipids* 1635 (1): 29-36). Fiskeolje induserte en økning i forekomst av peroksimal acyl- CoA oksidase i lever, men ikke muskelen i rotter, og forfatterens hypotese er at dette skyldes n-3 fettsyrer som beskytter mot fettindusert insulin resistens ved å fungere som PPAR α -ligander, inkluderende hepatisk (ikke intramuskulær) peroksisom proliferering.
- 20 PPAR α - genekspressjon forandres ikke. (Neschen S et al. (2002) *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282: E395-E401).

Som det fremgår fra avsnittene ovenfor, de biokjemiske detaljer på eksakt hvordan TTA og fiskeolje påvirker fettmetabolismen er ikke kjent i detalj. Enda mindre er kjent om hvordan planteoljer positivt påvirker fettmetabolismen som beskrevet ifølge foreliggende oppfinnelse (Rustan AC, Christiansen EN, Drevon CA (1992) *biochem J* 283(2): 333-339). Effektene kan, eller trenger ikke være, gjennom de samme reaksjonsveier, både TTA og oljer kan for eksempel fungere som PPAR α - ligander, eller virke uavhengig av PPAR α . Dersom de virker gjennom samme reaksjonsvei vil man ikke forvente at TTA potensières av oljer, på grunn av at TTA er en sterk PPAR α - aktivator som man ville kunne forvente ville fullstendig mette PPAR α - aktiveringen.

Å kunne oppnå en additiv effekt av TTA pluss effekten av planteoljen eller fiskeoljen med å kombinere de to vil således være uventet. For å oppnå en synergistisk effekt langt over den additive effekt, slik det spesielt ses for TTA og soyaolje i alle tester ifølge oppfinnelsen, men også i mindre grad i TTA og fiskeolje eller solsikkeolje i

senking av triacylglyserolnivået, og olivenolje og solsikkeolje i senking av kolesterolnivået, er enda mer overraskende. β -oksiderbare fettsyreanaloger har mange effekter, og vi vet ikke hvordan alle disse bringes frem, men basert på de uventede resultater av foreliggende oppfinnelse vil vi forvente at de potensières av planteoljer og fiskeoljer, uten at vi bindes til en bestemt teori.

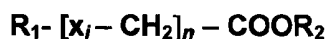
PPAR- ligander påvirker proliferasjon av forskjellige cancercellelinjer. TTA har spesielt blitt funnet å redusere proliferasjon av mange cancercellelinjer (Berge K et al. (2001) *Carcinogenesis* 22: 1747-1755), Abdi-Dezfuli F et al. (1997) *Breast Cancer Res Treat* 45: 229-239; Tronstad KJ et al. (2001) *Biochem Pharmacol* 61: 639-649; Tronstad KJ et al. (2001) *Lipids* 36: 305-313). Denne reduksjon er relatert til reduksjon i triacylglyserolnivåer (Tronstad KJ et al. (2001) *Biochem Pharmacol* 61: 639-649), og er mediert av både PPAR- avhengige og uavhengige reaksjonsveier (Berge K et al. (2001) *Carcinogenesis* 22: 1747-1755). Siden oljer forbedrer TTAs evne til å senke triacylglyserolnivåer og er en PPAR- ligand, er det således sannsynlig at den vil forbedre de antiproliferative effekter av TTA også, noe som gjør dette til en forbedring i TTAs cancerhindrende og behandlende egenskaper. TTA kan anvendes for å hindre og/eller behandle cancer inkluderende inhibering av primær og sekundær neoplasmer, vekst av tumorer, invasjon av en primær tumor inn i bindevev, og dannelse av sekundære tumorer (NO 2002 5930).

Generelt vil PPAR- agonister og polyumettede fettsyrer modulere den inflammatoriske respons. TTA modulerer inflammatorisk respons ved å redusere frigivelse av inflammatorisk cytokin interleukin-2 og undertrykke PHA- stimulert proliferasjon av perifere mononukleære celler (Aukrust P et al. (2003) *Eur J Clin Invest* 33(5): 426-33). Moduleringen av cytokiner ved TTA kan være PPAR- mediert, eller gjennom forandrede protaglandinnivåer, eller ved modifisering av lipidmediert signal transaksjon, hvor den siste mekanisme og er den foreslåtte mekanisme for polyumettede fettsyrer, så som de som finnes i planteoljer og fiskeoljer. Nå når oppfinnerne har funnet de uventede resultater vist i foreliggende oppfinnelse, vil de derfor forvente at planteoljer og/ eller fiskeoljer i kombinasjon med ikke- β -oksiderbare fettsyreanaloger vil potensiere effekten av fettsyreanaloger på inflammatoriske forstyrrelser, inkluderende immunmedierte forstyrrelser så som reumatoid artritt, systemisk vaskulitt, systemisk lupus erytematøs, systemisk sklerose, dermatomyositt, polymyositt, forskjellige autoimmune endokrine forstyrrelser (for eksempel tyroiditt og adrenalitt), forskjellige immunmedierte neurologiske forstyrrelser (for eksempel multippel sklerose og myastenia gravis),

forskjellige karidovaskulære forstyrrelser (for eksempel myokarditt, kognitiv hjertesvikt, arteriosklerose og stabil og ustabil angina, og Wegeners granulomatose), inflammatoriske tarmforstyrrelser, Chrons forstyrrelser, ikke- spesifikk kolikk, pankreatitt, nefritt, kolestatitt/ fibrose i lever, og akutt og kronisk allograft avvisning
 5 etter organtransplantasjon, og likeledes proliferative hudforstyrrelser, så som psoriasis, atopisk dermatitt, ikke- spesifikk dermatitt, primær irriterende kontaktdermatitt, allergisk kontaktdermatitt, lamellær ichtyose, epidermolyttisk hyperkeratose, premalign sol-indusert keratose, og seborrea, og sykdommer som har en inflammatorisk komponent så som for eksempel Alzheimers sykdom eller
 10 nedsatt/ forbedrbar kognitiv funksjon.

Således vedrører den foreliggende oppfinnelsen et materiale kjennetegnet ved at nevnte materiale omfatter

- i) en planteolje og/eller en fiskeolje, og
 15 ii) en ikke- β -oksiderbare fettsyreanalog, hvor nevnte ikke- β -oksiderbare fettsyreanalog har følgende generelle formel (I)



- 20 - hvor R_1 er et C_1 - C_{24} alkyl, alkenyl eller alkynyl, og
 - hvor R_2 representerer hydrogen eller C_1 - C_4 alkyl, og
 - hvor n er et heltall fra 1 til 12, og
 - hvor i er et oddetall og indikerer posisjonen i forhold til $COOR_2$, og
 - hvor X_i uavhengig av hverandre er valgt fra gruppen omfattende O, S, SO, SO_2 , Se og CH_2 , og
 25 - med den forutsetning at minst en av X_i ikke er CH_2 ,
 - eller et salt, prodrug eller kompleks derav.

Ytterligere utførelser av materialet er beskrevet i underkrav 24-36.

30 Videre vedrører den foreliggende oppfinnelsen anvendelse av materialet for fremstilling av et farmasøytisk eller ernæringsmessig materiale for å hindre og/eller behandle insulin resistens obesitet, diabetes, fettlever, hyperkolesterolemi, dyslipidemi, aterosklerose, koronar hjertesykdom, trombose, stenose, sekundær stenose, myokardisk infarkt, slag, høyt blodtrykk, endotelisk dysfunksjon,
 35 prokoagulent tilstand, polysistisk eggstokksyndrom, metabolsk syndrom, cancer, inflammatorisk forstyrrelse og proliferative hudforstyrrelser.

Ytterligere utførelser av materialet er beskrevet i underkrav 2, 4 og 6-22.

FIGURER

5

Fig. 1 viser at økningen i fettacyl- CoA aktivitet for TTA potensieres med soyaolje, olivenolje og fiskeolje.

10

Fig. 2 viser at den fosfolipidsenkende effekt av TTA potensieres med solsikkeolje, soyaolje og fiskeolje.

Fig. 3 viser at den kolesterolsenkende effekt av TTA potensieres med olivenolje, solsikkeolje, soyaolje og fiskeolje.

15

Fig. 4 viser at den triacylglyserolsenkende effekt av TTA potensieres med olivenolje, solsikkeolje, soyaolje og fiskeolje.

DEFINISJONER ANVENDT I SØKNADEN

20

Dyr

I denne forbindelse inkluderer termen "dyr" som angitt her "pattedyr" så som mennesker og husdyr (agrikulturelle), spesielt dyr av økonomisk viktighet så som hønsfugler, bovine, ovine, kaprine og porsine pattedyr, spesielt de som produserer produkter egnet for menneskelig konsumpsjon, så som kjøtt, egg og melk. Videre er termen tenkt å inkludere fisk og skalldyr, så som laks, torsk, tilapia, musling, østers, hummer eller krabber. Termen inkluderer også husdyr, så som hunder og katter.

25

Planteoljer og/ eller fiskeoljer

Disse inkluderer alle oljer av planteopprinnelse eller marin opprinnelse, inkluderende, men ikke begrenset til fettaktige eller faste oljer og likeledes essensielle eller flyktige oljer, og enhver kombinasjon derav. De trenger ikke nødvendigvis være i væskeform. Solsikkeolje, som ble anvendt i foreliggende oppfinnelse, er faktisk olje fra solsikkefrøet, ikke selve blomsten.

35

Behandling

I relasjon til de farmasøytiske applikasjoner av oppfinnelsen angir termen "behandling" reduksjon av alvorligheten av sykdommen.

Prevensjon

- 5 Termen "prevensjon" angir prevensjon av en gitt sykdom, det vil si en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse administreres før utvikling av tilstand. Dette betyr at forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse kan anvendes som et profylaktisk middel eller som en ingrediens i et ernæringsmateriale for å hindre risiko eller utbrudd av en gitt sykdom.

10

Ernæringsmessig materiale

- Denne term er ment å inkludere ethvert spisbart materiale, inkluderende, men ikke begrenset til ernæringsmessige tilsetningsstoffer, functional food, urtetilsetninger for eksempel for human eller animalsk forhold. Termen inkluderer også
- 15 næringsprodukter for humant forbruk og dyrefôr, hvor materialet ifølge foreliggende oppfinnelse er et tilsetningsstoff, og ikke hovedingrediensen. Dette gjelder spesielt dyrefôr, hvor ethvert fôr kan tilsettes med materialet ifølge oppfinnelsen, for å oppnå de biologiske effekter derav.

Prodrug

- 20 Termen "prodrug" benyttes vanligvis innen feltet for å beskrive et medikament som har blitt modifisert slik at det har ingen effekt *in vitro*, men aktiveres *in vivo*. Vanligvis er denne modifisering tilsetning av en forbindelse til mormedikamentet, som den naturlige mekanisme i kroppen vil fjerne, og gi den nå aktive (opprinnelige)
- 25 morforbindelse. Således er termen "prodrug", rent biologisk, identisk i dets effekter til morforbindelsen og inkludering av termen "prodrug" i forbindelsesbeskrivelsen utvider ikke rammen av forbindelsene inkludert i patentet.

30

ADMINISTRERING AV FORBINDELSENE IFØLGE FORELIGGENDE OPPFINNELSE

- 35 Som et farmasøytisk medikament kan materialet ifølge foreliggende oppfinnelse administreres direkte til dyret ved enhver egnet teknikk, inkluderende parenteralt, intranasalt, oralt eller ved absorpsjon gjennom hud/ skinn. De kan administreres

lokalt eller systemisk. Den spesifikke administrasjonsrute på hvert middel vil avhenge for eksempel på den medisinske historie til det mottakene dyr eller menneske.

- 5 Eksempler på parenteral administrering inkluderer subkutanøs, intramuskulær, intravenøs, intraarteriell og intraperitoneal administrering.

10 Som et generelt forslag kan den totale farmasøytiske effektive mengde av hver av de ikke- β -oksyderbare fettsyreanaloger administrert parenteralt per dosering fortrinnsvis være i området av cirka 1 mg/ kg/ dag til 200 mg/ kg/ dag til pasientens kroppsvekt for mennesker, selv om, som angitt ovenfor, så vil dette underlegges en stor del av terapeutisk vurdering. En dosering av 5 – 50 mg/ kg/ dag er mest foretrukket. En dosering av 1 – 300 mg/ kg/ dag av olje er foretrukket, og en dosering av 10 – 150 mg/ kg/ dag er mest foretrukket.

15 Dersom de gis kontinuerlig administreres forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse typisk med 1 – 4 injeksjoner per dag eller ved kontinuerlig subkutanøs infusjon, for eksempel ved anvendelse av en minipumpe. En intravenøs poseløsning kan også benyttes. Nøkkelfaktoren i å utvelge en egnet dosering er resultatet som skal oppnås, som målt med nedgang i total kroppsvekt eller forhold av fett til kjøttmasse, eller ved andre kriterier for å måle regulering og hindring av obesitet eller for å hindre obesitets- relaterte tilstander, slik det er hensiktsmessig for den praktiserende.

25 For parenteral administrering, formuleres, i en utførelse, forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse generelt ved å blande hver med den ønskede grad av renhet, i enhets doserings injiserbare former (løsning, suspensjon eller emulsjon), med en farmasøytisk akseptabel bærer, det vil si en som er ikke- toksisk til mottakerne av doseringen og konsentrasjonene som benyttes, og som er kompatibel med andre ingredienser i formuleringen.

30 Generelt, formuleringene kan fremstilles ved å sette forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse i forbindelse med, uniformt og intimt, væskebærer eller finfordelt stoffbærere eller begge deler. Deretter, dersom nødvendig, formes produktet til ønsket formulering. Fortrinnsvis er bæreren en parenteral bærer, mer
35 fortrinnsvis en løsning som er isotonisk med blod til mottakeren. Eksempler på slike bærer vehikler inkluderer vann, saltløsning, Ringers løsning og dekstroseløsning.

Ikke- vandige vehikler, så som faste oljer og etyl oleat er også nyttige heri, og likeledes liposomer.

5 Bæreren kan hensiktsmessig inneholde mindre mengde av tilsetningsstoffer så som substanser som forbedrer isotonisitet og kjemisk stabilitet. Slike materialer er ikke- toksiske for mottakeren av doseringene og konsentrasjonene som benyttes, og inkluderer buffere, så som fosfat, sitrat, sukkinat, eddiksyre og andre organiske syrer eller deres salter, antioksidanter så som askorbinsyre, immunoglobuliner, hydrofyliske polymerer, så som polyvinylpyrrolidon; aminosyrer, så som glysin, 10 glutamisk syre, asparaginsyre eller aginin; monosakkarider, disakkarider og andre karbohydrater inkluderte cellulose eller dets derivater, glukose, mannose eller dekstriner; kjelaterende midler så som EDTA; sukkeralkoholer så som mannitol eller sorbitol; motion så som natrium; og/ eller ikke-ioniske surfaktanter så som polysorbater, poloksamere eller PEG.

15

For orale farmakologiske materialer kan slike bærematerialer som for eksempel vann, gelatin, gummier, laktose, stivelsler, magnesium stearat, talk, olje, polyalken glykol, vaselin og lignende anvendes. Slike farmasøytiske materialer kan være i enhets doseringsform og kan ytterligere inneholde andre terapeutisk verdifulle 20 substanser eller konvensjonelle farmasøytiske adjuvanser så som konserveringsmidler, stabiliserende midler, emulsifiserende midler, buffere og lignende. De farmasøytiske preparater kan være i konvensjonelle væskeformer, så som tabletter, kapsler, drageer, ampuller og lignende, i konvensjonelle doseringsformer så som ampuller og stikkpiller og lignende.

25

I tillegg kan forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse, det vil si de ikke- β - oksiderbare fettsyreanaloger og planteoljer og/eller fiskeoljer, anvendes i ernæringsmessige preparater, som definert tidligere, i hvilket tilfelle doseringsformen av ikke- β -oksiderbar fettsyreanalog fortrinnsvis er som beskrevet for farmasøytika 30 eller mindre, idet mengden av planteoljer og/eller fiskeoljer fortrinnsvis er egnet for fremstilling av mat og fôrmaterialer. Som en del av et ernæringsmessig materiale, og spesielt dyrefôr, kan planteoljer og/eller fiskeoljer være en vesentlig del av fôret, og således ha en ernæringsverdi og likeledes for å potensierte effekten av ikke- β - oksiderbare fettsyreanaloger.

35 Olje ifølge foreliggende oppfinnelse kan omfatte opptil alt av fett i en ernærings- sammenblanding. I dyrefôr, kan mengden av ikke- β -oksiderbare fettsyreanalog

være opptil 10 ganger relatert til produkter for human konsumpsjon, det vil si opptil 2 g/ kg/ dag av dyrets kroppsvekt.

5 De eksperimentelle resultater gitt nedenfor har vist at planteoljer og/eller fiskeoljer i vesentlig grad potensierer de biologiske effekter av ikke- β -oksiderbare fettsyreanaloger.

10 En foretrukket utførelse av foreliggende oppfinnelse vedrører således et materiale omfattende i) en planteolje og/eller fiskeolje og ii) en ikke- β -oksidierbar fettsyreanalog.

Den ikke- β -oksiderbare fettsyreanalog har den følgende generelle formel (I):



15

- hvor R_1 er et C_1 - C_{24} alkyl, alkenyl eller alkynyl, og
- hvor R_2 representerer hydrogen eller C_1 - C_4 alkyl, og
- hvor n er et heltall fra 1 til 12, og
- hvor i er et oddetall og indikerer posisjonen i forhold til $COOR_2$, og
- 20 - hvor X_i uavhengig av hverandre er valgt fra gruppen omfattende O, S, SO, SO_2 , Se og CH_2 , og
- med den forutsetning at minst en av X_j ikke er CH_2 ,
- eller et salt, prodrug eller kompleks derav.

25 For å blokkere ω - oksidasjon ved innsetting av et substitutt i R_1 , kan alkyl være en C_1 - C_{24} alkyl substituert i en eller flere posisjoner med en eller flere forbindelser valgt fra gruppen omfattende fluorid, klorid, hydroksy, C_1 - C_4 alkoksy, C_1 - C_4 alkyltio, C_2 - C_5 acyloksy eller C_1 - C_4 alkyl.

30 De ikke- β -oksiderbare fettsyreanaloger bør fortrinnsvis være like i lengde til fettsyrene de er analoge av, og derfor er det totale antall karbonatomer i fettsyre backbone fortrinnsvis mellom 8 og 30, mer fortrinnsvis mellom 12 og 26.

35 Foretrukne utførelser av ikke- β -oksiderbare fettsyrer er tetradesyltioeddiksyre, tetradesylseleneddiksyre og 3-Tia-15-heptadesyn.

En foretrukket utførelse av oljekomponenten omfatter polyumettede fettsyrer.
Foretrukne utførelser av oljekomponenten er solsikkeolje, soyaolje og Olivenolje.

- 5 Oppfinnelsen kan anvendes som et farmasøytisk materiale og/ eller ernæringsmateriale for hindring og/ eller behandling av insulin resistens, obesitet, diabetes, fettlever, hyperkolesterolemi, dyslepidemi, aterosklerose, koronar hjertesykdom, trombose, stenose, sekundær stenose, myokardisk infarkt, slag, forhøyet blodtrykk, endotelisk dysfunksjon, prokoagulent tilstand, polysistisk eggstokksyndrom, metabolsk syndrom og cancer.
- 10 Videre, oppfinnelsen kan anvendes for fremstilling av et farmasøytisk eller ernæringsmessig materiale for hindring og/ eller behandling av en inflammatorisk forstyrrelse.
- 15 Videre, oppfinnelsen kan anvendes for fremstilling av et farmasøytisk eller ernæringsmessig materiale for hindring og/ eller behandling av en proliferativ hudforstyrrelse.

20 EKSPERIMENTELL SEKSJON

Eksempel 1

Toksisitetsforsøk for TTA

- 25 En 28 dagers toksisitetsforsøk i hunder i samsvar med GLP guidelines har blitt utført ved (Corning Hazleton (Europe), England). Oral administrering av TTA i doseringsnivåer opptil 500 mg/ kg/ dag ble generelt godt tolerert. Noen lipidrelaterte parametere ble senket i dyrene som blir gitt høye doseringer. Dette er i samsvar med den farmakologiske aktivitet for TTA.
- 30 Doseringsnivået for 500 mg/ kg/ dag ga også tap av kroppsvekt. Der var ingen bevis på toksisitet i doseringsnivået på 50 eller 500 mg/ dag/ kg.

- 35 Tester for mutagenisk aktivitet har blitt utført ved (Covance Laboratories Limited, England). Det ble konkludert at TTA og TSA ikke induserte mutasjoner i stammer av *Salmonella thyphimurium* og *Escherichia coli*. Videre var TTA ikke mutagenisk idet de ble testet i muselymfoma celler og L5178Y.

Konsentrasjonen av forbindelsene testet i *S. typhimurium* og *E. coli* 3- 1000 mg/ plate/ (TTA) 2-5000 mg/ plate (TSA). I muselymfoma celler, L5178Y, var konsentrasjonen 2,5-50 mg/ ml.

- 5 TTA og TSA ble funnet å ikke være mutagenisk i disse tester. TSA og TTA har blitt testet for kromosomale avvik i dyrkede Chinese hamster eggstokkceller og ingen abberasjon ble indusert med doseringene som ble testet (12-140 mg/ ml).

10 Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er derfor potensielt nyttige for farmakologiske forbindelser i denne sammenheng.

Eksempel 2

Fremstilling og karakterisering av ikke- β -oksiderbare fettsyreanaloger:

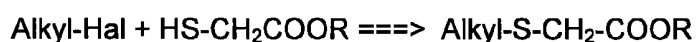
A) Syntese av 3- substituerte fettsyreanaloger:

- 15 Forbindelsene anvendt i samsvar med foreliggende oppfinnelse hvor substituenten $X_i = 3$ er et svovelatom eller selenatom kan fremstilles i samsvar med generelle prosedyre:

X er et svovelatom:

- 20 Den tio-substituerte forbindelse anvendt i samsvar med foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved den generelle prosedyre angitt nedenfor:

Base



- 25 Svovelforbindelsen, nemlig tetradesylioeddiksyre (TTA), $(\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{13}\text{-S-CH}_2\text{-COOH}$ ble fremstilt som vist i EP-345.038.

X er selenatom:

Den selen-substituerte forbindelse anvendt i samsvar med foreliggende oppfinnelse kan fremstilles med følgende generelle prosedyre

- 30
1. $\text{Alkyl-Hal} + \text{KSeCN} \implies \text{Alkyl-SeCN} \dots$
 2. $\text{Alkyl-SeCN} + \text{BH}_4^- \implies \text{Alkyl-Se}^-$
 3. $\text{Alkyl-Se}^- + \text{O}_2 \implies \text{Alkyl-Se-Se-Alkyl}$

Forbindelsen ble rensset med forsiktig krystallisering fra etanol eller metanol.

- 35
4. $\text{Alkyl-Se-Se-Alkyl} \implies \text{BH}_4^-$
 5. $\text{Alkyl-Se}^- + \text{Hal-CH}_2\text{-COOH} \implies 2 \text{Alkyl-Se}^-$
 6. $\text{Alkyl-Se}^- + \text{Hal-CH}_2\text{-COOH} \implies \text{Alkyl-Se-CH}_2\text{-COOH}$

Den finale forbindelse, for eksempel idet alkyl er tetradesyl, $(\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{13}-\text{Se}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ (tetradesyseleddisyre (TSA)) kan renses med krystallisering fra dietyl, eter og heksan.

- 5 B) Syntese av ikke- β -oksidierbar fettsyreanalog omfattende karbon-karbon trippel binding:

Syntese av en forbindelse i samsvar med foreliggende oppfinnelse er representativt beskrevet med henvisning til syntese av 3-tia-15-heptadekyn:

- 10 KOH (2,76 g, 49,0 mmol) var oppløst i metanol (30 ml), og tioglykolisk syre (2,04g, 22,1 mmol) i metanol (25 ml) ble tilsatt dråpe for dråpe. Etter 10 minutter ble 14-brom-2-tetradesyn (5,5 g, 20,1 mmol) forsiktig tilsatt dråpe for dråpe, og blandingen ble oppvarmet til 50 °C natten over. Blandingene ble avkjølt til 0 °C, og 30 ml HCl ble
- 15 tilsatt (pH = 1). Presipitatet ble filtrert og vasket med vann (2x). Faststoffmaterialet ble oppløst i kloroform (100 ml) og vasket med vann (1x), tørket (MgSO_4) og løsemiddelet ble evaporert av. Utbyttet av forbindelsen 14-brom-2-tetradesyn var 4,4 g (77 %).

- 20 Syntese av ovenfor nevnte ikke- β -oksiderbare fettsyreanaloger ble gitt som eksempler, og ikke for å illustrere syntese av alle forbindelser av formel (I). Andre forbindelser i samsvar med foreliggende oppfinnelse kan syntesefiseres som angitt i søkers patentsøknader PCT/NO99/00135 og NO 20001123.

25

Eksempel 3

Biologiske effekter av materialene ifølge oppfinnelsen

Kjemikalier

- 30 Kjemikalierne var tilgjengelige fra vanlige kommersielle kilder og var av reagent gradering. Fiskeoljen var fra Hordafør, mens planeoljene var fra Mills. Karboksymetylcellulose (CMC) ble anvendt som en kontroll (negativ).

Dyr

- 35 Hankjønn Wistar rotter, veiende fra 250 til 358 gram, ble innkjøpt fra AnLab Ltd. (Prahg, Tsjekkia) og ble holdt i trådbur med en temperatur på 22 ± 1 °C og lysregulert (lys fra 7 am til 7 pm). Der var ingen restriksjoner på ernærings- og

vanninntak. Tre rotter ble holdt i hvert bur. Økning i vekt og næringsinntak ble monitorert daglig.

Dietter

Rottene ble føret en standard Chow ST1 diett (fra [Velaz, Prahg, Tsjekkia]).

5 Behandlinger

Hankjønn Wistar rotter fikk akklimatisere seg til de nye omgivelsene før initiering av eksperimentet. De ble deretter behandlet daglig i 10 dager med gavage. CMC ble anvendt som en bærer og negativ kontroll. Hver behandlingsgruppe talte 4 rotter.

10 Gruppene som ble behandlet med TTA ble gitt 150 mg/ kg kroppsvekt/ dag oppløst i CMC eller oljer. Gruppene som ble behandlet med oljer (solsikkeolje, soyaolje, olivenolje eller fiskeolje) ble gitt 3 ml (cirka 2,5 g)/ kg kroppsvekt/ dag. Gruppene som ble behandlet med oljer (solsikkeolje, soyaolje, olivenolje eller fiskeolje) ble gitt 3 ml (ca. 2,5 g)/ kg kroppsvekt/ dag. CMC ble anvendt som en bærer og negativ kontroll. Dagen etter siste behandling ble rottene ofret.

15 Ofring og opptak av vev

Rottene ble anastatisert med 1:1 blanding av Hypnorm™ (fentanyl sitrat 0,315 mg/ ml og fluanison 10 mg/ ml, Janssen Animal Health) og Dormicum® (midazolam 5 mg/ ml, F. Hoffmann-La Roche) injisert subkutanøst. Blod ble trukket direkte fra hjertet ved anvendelse av en heparin-skytt sprøyte. Lever ble umiddelbart fjernet, veid og
20 delt i to deler, som deretter umiddelbart ble avkjølt på is eller frosset i væskeformig nitrogen, respektivt. Plasma og vev ble lagret ved – 80 °C inntil analyse. Protokollen var godkjent av [Norwegian State Board of Biological Experiments with Living
Animals].

Fremstilling av hepatiske subcellulære fraksjoner

25 Lever fra rottene ble homogenisert individuelt i iskald sukroseløsning (0,25 mol/ L sukrose i 10 mmol/L HEPES buffer pH 7,4 og 1 mmol/ L EDTA) ved anvendelse av en homogeniserer av typen Potter-Elvehjem. Subcellulær fraksjonering av leverne ble utført som tidligere beskrevet (Berge RK et al. (1984) Eur J Biochem 141: 637-
44). Prosedyren ble utført ved 0-4 °C, og fraksjonene ble lagret ved
30 -80 °C. Protein ble analysert med BioRad protein analyse kit ved anvendelse av bovin serum albumin som standard.

Enzym analyse

Fettacyl-CoA oksidase aktivitet ble målt i peroksimale leverfraksjon som tidligere beskrevet (Small GM, Burdett K, Connock MJ (1985) Biochem J 227:205-10).

35 Resultatene ble gitt som fettacyl- CoA oksidase aktivitet per total protein, baselinje-aktivitet (aktivitet av kontroll) ble subtrahert, og dataene som er presentert i figur 1 ble normalisert til aktiviteten av TTA.

Lipidanalyse

Plasma og leverlipider ble målt enzymatisk på Technocon Axon system (Miles, Tarrytown, NY) ved anvendelse av triglyserid kit fra Bayer, Total kolesterol (Bayer, Tarrytown, NY), og PAP150 kit for kolin- inneholdende fosfolipider fra bioMerieux.

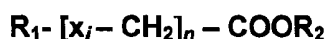
- 5 Resultatene ble gitt per total protein, og data som er presentert i figurene 2-4 ble normalisert til aktiviteten av den positive kontroll (intet tilsatt TTA eller oljer; det vil si "normale" nivåer).

PATENTKRAV

1. Anvendelse av et preparat omfattende en kombinasjon av

i) en planteolje og/eller en fiskeolje, og

5 ii) en ikke- β -oksidierbar fettsyreanalog, hvor nevnte ikke- β -oksiderbare fettsyreanalog har følgende generelle formel (I):



- 10
- hvor R_1 er et C_1 - C_{24} alkyl, alkenyl eller alkynyl, og
 - hvor R_2 representerer hydrogen eller C_1 - C_4 alkyl, og
 - hvor n er et heltall fra 1 til 12, og
 - hvor i er et oddetall og indikerer posisjonen i forhold til $COOR_2$, og
 - hvor X_i uavhengig av hverandre er valgt fra gruppen omfattende O, S, SO, SO_2 , Se og CH_2 , og

15

 - med den forutsetning at minst en av X_i ikke er CH_2 ,
 - eller et salt, prodrug eller kompleks derav,

for fremstilling av et farmasøytisk eller ernæringsmessig materiale for å hindre og/eller behandle insulin resistens obesitet, diabetes, fettlever, hyperkolesterolemi, dyslipidemi, aterosklerose, koronar hjertesykdom, trombose, stenose, sekundær

20 stenose, myokardisk infarkt, slag, høyt blodtrykk, endotelisk dysfunksjon, prokoagulent tilstand, polysistisk eggstokksyndrom, metabolsk syndrom og cancer.

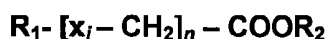
2 Anvendelse i samsvar med krav 1, hvor nevnte hindring og/eller behandling av cancer inkluderer inhibering av primære og sekundære neoplasmer,

25 vekst av tumorer, invasjon av en primær tumor inn i bindevev for dannelse av sekundære tumorer.

3. Anvendelse av et preparat omfattende en kombinasjon av

i) en planteolje og/eller en fiskeolje, og

30 ii) en ikke- β -oksidierbar fettsyreanalog, hvor nevnte ikke- β -oksiderbare fettsyreanalog har følgende generelle formel (I):



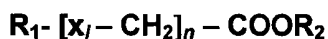
- 35
- hvor R_1 er et C_1 - C_{24} alkyl, alkenyl eller alkynyl, og
 - hvor R_2 representerer hydrogen eller C_1 - C_4 alkyl, og
 - hvor n er et heltall fra 1 til 12, og
 - hvor i er et oddetall og indikerer posisjonen i forhold til $COOR_2$, og

- hvor X_i uavhengig av hverandre er valgt fra gruppen omfattende O, S, SO, SO₂, Se og CH₂, og
- med den forutsetning at minst en av X_i ikke er CH₂,
- eller et salt, prodrug eller kompleks derav,

5 for fremstilling av et farmasøytisk eller ernæringsmessig materiale for hindring og/eller behandling av en inflammatorisk forstyrrelse.

4. Anvendelse i samsvar med krav 3, hvor den inflammatoriske forstyrrelse er valgt blant gruppen omfattende immunmedierte forstyrrelser så som
 10 reumatoid artritt, systemisk vaskulitt, systemisk lupus erytematose, systemisk sklerose, dermatomyositt, polymyositt, forskjellige autoimmune endokrine forstyrrelser (for eksempel tyroiditt og adrenalinit), forskjellige immunmedierte neurologiske forstyrrelser (for eksempel multipel sklerose og myastenia gravis),
 15 forskjellige karidovaskulære forstyrrelser (for eksempel myokardititt, kognitiv hjertesvikt, arteriosklerose og stabil og ustabil angina, og Wegeners granulomatose), inflammatoriske tarmforstyrrelser, Chrons forstyrrelser, ikke- spesifikk kolikk, pankreatitt, nefrititt, kolestatitt/ fibrose i lever, og akutt og kronisk allograft-avvisning etter organtransplantasjon, og sykdommer som har en inflammatorisk komponent så som for eksempel Alzheimers sykdom eller nedsatt/ forbedrbar
 20 kognitiv funksjon.

5. Anvendelse av et preparat omfattende en kombinasjon av
 i) en planteolje og/eller en fiskeolje, og
 ii) en ikke- β -oksiderbar fettsyreanalog, hvor nevnte ikke- β -oksiderbare
 25 fettsyreanalog har følgende generelle formel (I):



hvor R_1 er et C₁-C₂₄ alkyl, alkenyl eller alkynyl, og

- hvor R_2 representerer hydrogen eller C₁-C₄ alkyl, og
- 30 - hvor n er et heltall fra 1 til 12, og
- hvor i er et oddetall og indikerer posisjonen i forhold til COOR₂, og
- hvor X_i uavhengig av hverandre er valgt fra gruppen omfattende O, S, SO, SO₂, Se og CH₂, og
- med den forutsetning at minst en av X_i ikke er CH₂,
- 35 - eller et salt, prodrug eller kompleks derav,

for fremstilling av et farmasøytisk eller ernæringsmessig materiale for hindring og/eller behandling av proliferative hudforstyrrelser.

6. Anvendelse i samsvar med krav 5, hvor nevnte proliferative hudforstyrrelse er valgt blant gruppen omfattende psoriasis, atopisk dermatitt, ikke- spesifikk dermatitt, primær irriterende kontakt-dermatitt, allergisk kontakt-dermatitt, lamellær ichtyose, epidermolyttisk hyperkeratose, premalign sol-induserte keratoser og seborrea.
7. Anvendelse i samsvar med et av kravene 1-6, hvor nevnte alkyl er en C₁-C₂₄ alkyl, eller en C₁-C₂₄ alkyl substituert i en eller flere posisjoner med en eller flere forbindelser valgt blant gruppen omfattende fluorid, klorid, hydroksy, C₁-C₄ alkoksy, C₁-C₄ alkyltio, C₂-C₅ acyloksy eller C₁-C₄ alkyl.
8. Anvendelse i samsvar med et av kravene 1-7, hvor R₁ er C₂-C₂₄ alkenyl som i tillegg til en eller flere dobbelt bindinger omfatter en eller flere trippelbindinger.
9. Anvendelse i samsvar med et av kravene 1-8, hvor R₁ er C₁-C₂₄ alkynyl.
10. Anvendelse i samsvar med krav 9, hvor nevnte alkynyl omfatter en karbon-karbon trippelbinding posisjonert mellom (ω-1) karbon og (ω-2) karbon, eller mellom (ω-2) og (ω-3) karbon, eller (ω-3) karbon og (ω-4) karbon.
11. Anvendelse i samsvar med krav 1-6, hvor forbindelsen er tetradecyltioeddiksyre.
12. Anvendelse i samsvar med krav 1-6, hvor forbindelsen er tetradecylseleneddiksyre.
13. Anvendelse i samsvar med et av kravene 1-6, hvor forbindelsen er 3-tia-15-heptadekyn.
14. Anvendelse i samsvar med et av kravene 1-6, hvor plante- eller fiskoljen omfatter polyumettede fettsyrer.
15. Anvendelse i samsvar med et av kravene 14, hvor planteoljen er valgt blant gruppen som omfatter solsikkeolje, soyaolje og olivenolje.
16. Anvendelse i samsvar med et av kravene 1-15, hvor nevnte materiale administreres eller mates til et dyr.

17. Anvendelse i samsvar med krav 16, hvor nevnte dyr er et menneske.
18. Anvendelse i samsvar med krav 16, hvor nevnte dyr er et husdyr så som hønsefugler, bovine, ovine, kaprine eller porsine pattedyr.
- 5 19. Anvendelse i samsvar med krav 16, hvor nevnte dyr er et husdyr eller kjæledyr, så som hunn eller katt.
- 10 20. Anvendelse i samsvar med krav 16, hvor nevnte dyr er en fisk eller skalldyr, så som laks, torsk, tilapia, musling, østers, hummer eller krabber.
- 15 21. Anvendelse i samsvar med et av kravene 1-20, hvor nevnte ikke- β -oksiderbare fettsyreanalog har et totalt antall karbonatomer i fettsyre backbone mellom 8 og 30.
22. Anvendelse i samsvar med krav 21, hvor det totale antall karbonatomer i fettsyre backbone er mellom 12 og 26.
- 20 23. Materiale, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte materialer omfatter
- 20 i) en planteolje og/eller en fiskeolje, og
- ii) en ikke- β -oksiderbare fettsyreanalog, hvor nevnte ikke- β -oksiderbare fettsyreanalog har følgende generelle formel (I)
- $$R_1- [x_i- CH_2]_n - COOR_2$$
- 25 - hvor R_1 er et C_1 - C_{24} alkyl, alkenyl eller alkynyl, og
- hvor R_2 representerer hydrogen eller C_1 - C_4 alkyl, og
- hvor n er et heltall fra 1 til 12, og
- hvor i er et oddetall og indikerer posisjonen i forhold til $COOR_2$, og
- hvor X_i uavhengig av hverandre er valgt fra gruppen omfattende O, S, SO,
- 30 SO_2 , Se og CH_2 , og
- med den forutsetning at minst en av X_i ikke er CH_2 ,
- eller et salt, prodrug eller kompleks deriv.
- 35 24. Materiale i samsvar med krav 23, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte alkyl er en C_1 - C_{24} alkyl, eller en C_1 - C_{24} alkyl substituert i en eller flere posisjoner med en eller flere forbindelser valgt blant gruppen omfattende fluorid, klorid, hydroksy, C_1 - C_4 alkoksy, C_1 - C_4 alkyltio, C_2 - C_5 acyloksy eller C_1 - C_4 alkyl.

25. Materiale i samsvar med krav 23, karakterisert ved at R_1 er C_2-C_{24} alken som i tillegg til en eller flere dobbelt bindinger omfatter en eller flere trippelbindinger.
- 5
26. Materiale i samsvar med krav 23, karakterisert ved at hvor R_1 er C_1-C_{24} alkynyl
27. Materiale i samsvar med krav 23, karakterisert ved at nevnte alkynyl omfatter en karbon-karbon trippelbinding posisjonert mellom ($\omega-1$) karbonet og ($\omega-2$) karbonet, eller mellom ($\omega-2$) karbonet og ($\omega-3$) karbonet, eller mellom ($\omega-3$) karbonet og ($\omega-4$) karbonet.
- 10
28. Materiale i samsvar med krav 23, karakterisert ved at forbindelsen er tetradecyltioeddiksyre.
- 15
29. Materiale i samsvar med krav 23, karakterisert ved at forbindelsen er tetradecylseleneddiksyre.
- 20
30. Materiale i samsvar med krav 23, karakterisert ved at forbindelsen er 3-tia-15-heptadekyn.
31. Materiale i samsvar med krav 23, karakterisert ved at nevnte plante- eller fiskeolje omfatter polyumettede fettsyrer.
- 25
34. Materiale i samsvar med krav 25, karakterisert ved at nevnte planteolje er valgt blant gruppen som omfatter solsikkeolje, soyaolje og olivenolje.
35. Materiale i samsvar med krav 25, karakterisert ved at nevnte ikke- β -oksiderbare fettsyreanalog har et totalt antall karbonatomer i fettsyre backbone på mellom 8 og 30.
- 30
36. Materiale i samsvar med krav 35, karakterisert ved at totalt antall karbonatomer i fettsyre backbone er mellom 12 og 26.
- 35

Fig. 1
Fettacyl-CoA oksidase (FAO) aktivitet med planteoljer eller fiskeoljer.

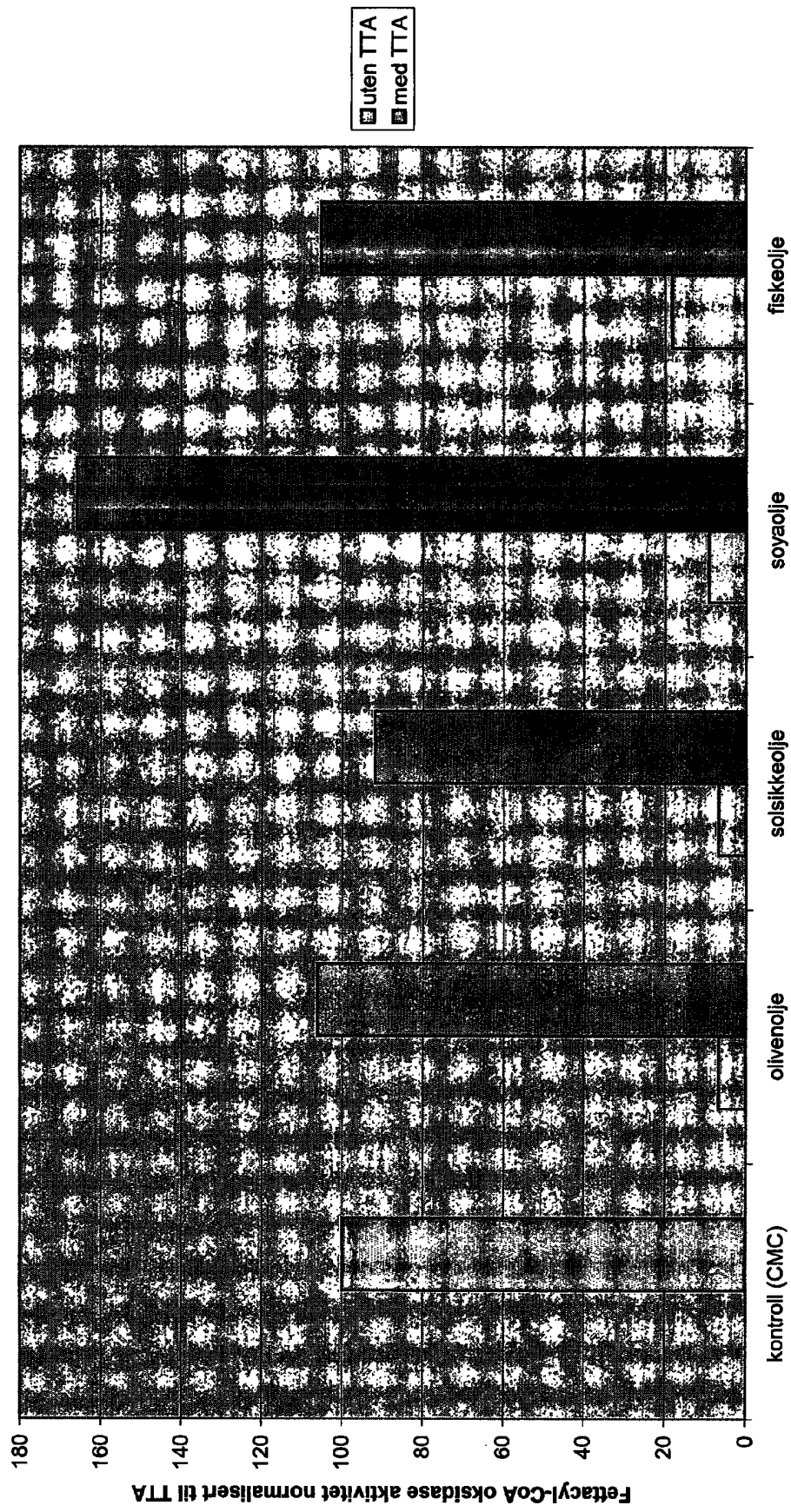


Fig. 2
Senkning av serum fosfolipid med TTA potensiert med planteoljer eller fiskeoljer.

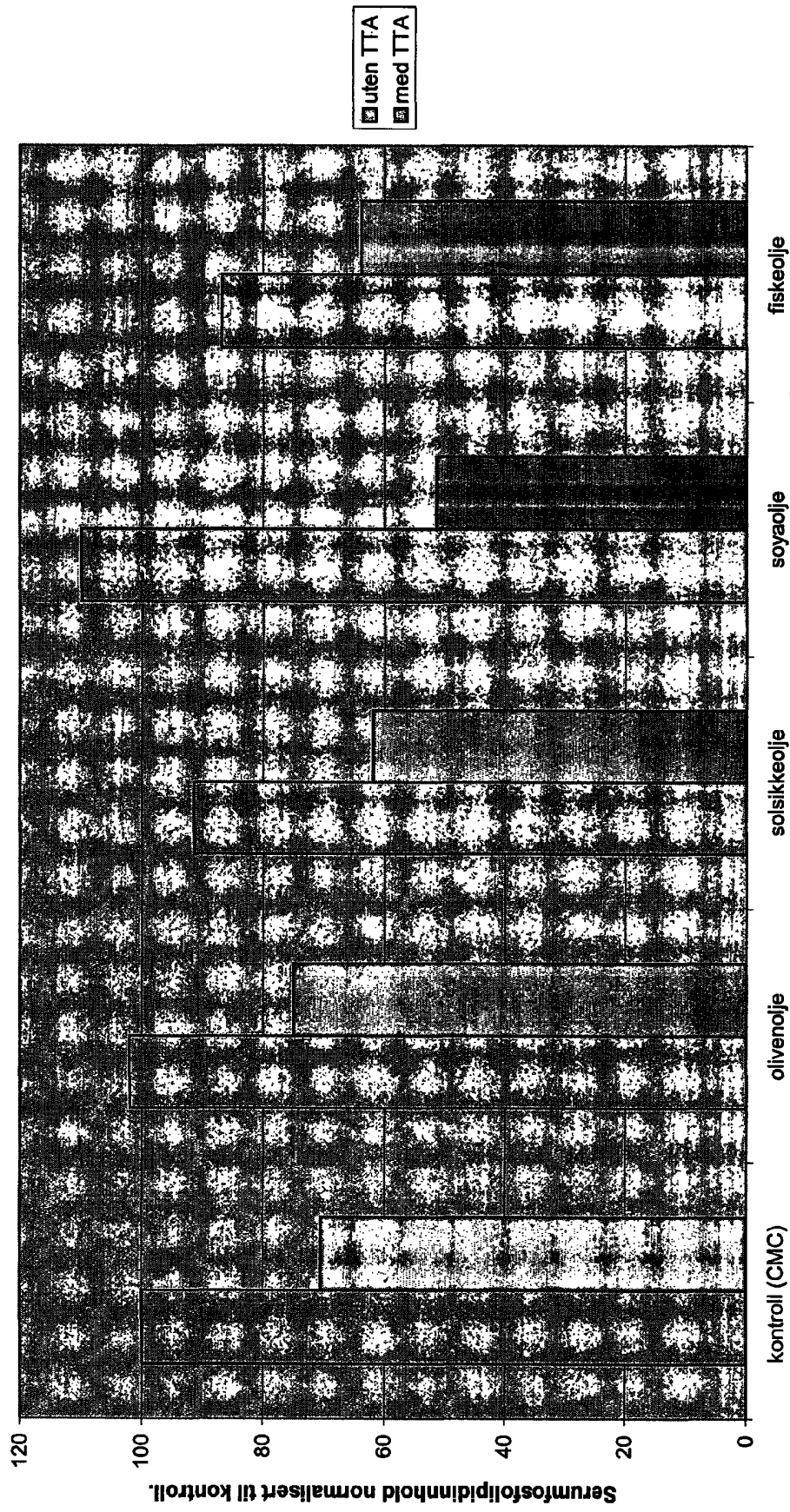


Fig. 3
Senking av serum kolesterol med TTA, potensiert med planteoljer eller fiskeoljer.

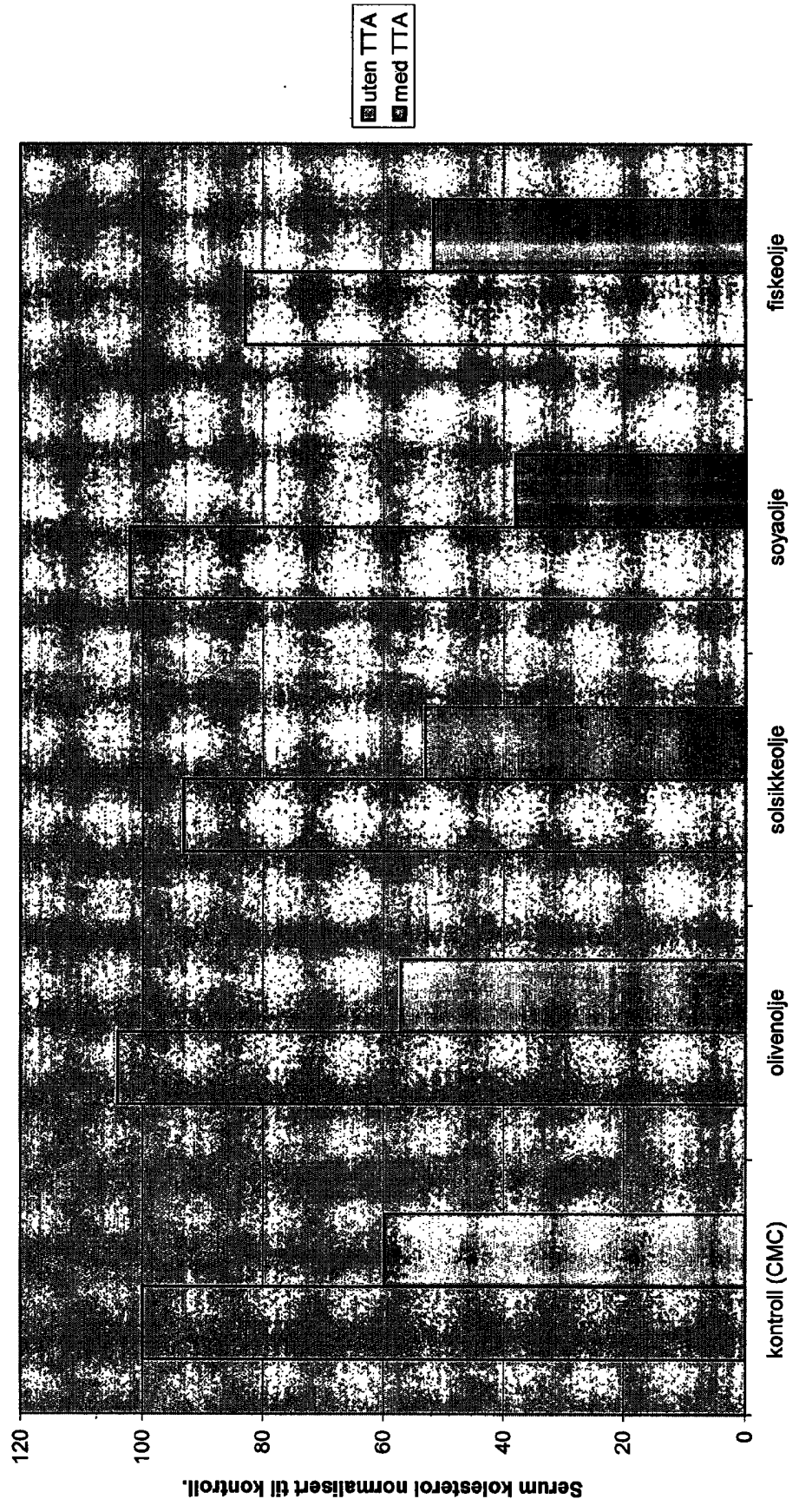


Fig. 4
Senking av serum triacylglycerol med TTA, potensierte med planteoljer eller fiskeoljer

