



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 122 409** <sup>(13)</sup> **C1**

(51) МПК<sup>6</sup> **A 61 K 31/20**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 93049153/14, 20.08.1993

(30) Приоритет: 21.08.1992 GB 9217780.7

(46) Дата публикации: 27.11.1998

(56) Ссылки: Шведова Е.Б. Влияние диетотерапии на фосфор-кальциевый обмен и обеспеченность витамином Д больных с синдромом малабсорбции. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. - М.: 1989, с.100.

(71) Заявитель:

Скотиа Холдингс ПЛС. (GB)

(72) Изобретатель: Дэвид Фредерик Хорробин (GB),

Бренда Элизабет Рейнольдс (GB)

(73) Патентообладатель:

Скотиа Холдингс ПЛС. (GB)

(54) ЛЕЧЕНИЕ ЖИРНЫМИ КИСЛОТАМИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины и расширяет арсенал способов повышения запасов кальция в организме при лечении или профилактике заболеваний, связанных с дефицитом кальция. Способ

включает введение пациенту основных жирных кислот или их фармацевтически приемлемых солей, особенно ГЛК, ДГЛК, ЭПК или ДГК в суточной дозе от 0,01 до 1000 мг/кг. 5 з.п.ф-лы, 2 табл.

RU 2 1 2 2 4 0 9 C 1

RU 2 1 2 2 4 0 9 C 1



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 122 409** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) Int. Cl.<sup>6</sup> **A 61 K 31/20**

RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 93049153/14, 20.08.1993

(30) Priority: 21.08.1992 GB 9217780.7

(46) Date of publication: 27.11.1998

(71) Applicant:  
Skotia Kholdings PLS. (GB)

(72) Inventor: Dehvid Frederik Khorrobin (GB),  
Brenda Ehlizabet Rejno'lds (GB)

(73) Proprietor:  
Skotia Kholdings PLS. (GB)

(54) **TREATMENT WITH FATTY ACIDS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: method involves administration to patient the basic fatty acids or their pharmaceutically acceptable salts, especially ГЛК, ДГЛК, ЭПК or ДГК at daily dose from 0.01 to 1 000

mg/kg. Method provides calcium storage in body at treatment and prophylaxis of patients with calcium deficiency. EFFECT: enhanced effectiveness of treatment. 6 cl, 1 tbl, 8 ex

RU 2 1 2 2 4 0 9 C 1

RU 2 1 2 2 4 0 9 C 1

Настоящее изобретение относится к лечению жирными кислотами, в частности к повышению усвоения кальция из кишечника, более конкретно к лечению остеопороза.

#### Жирные кислоты

Пути превращения основных рядов полиненасыщенных жирных кислот в организме представлены далее в таблице 1.

Вышеуказанная схема обычно необратима так же, как и ряды кислот n-3 и n-6 в организме человека не являются взаимопревращаемыми.

Кислоты, которые по своей природе все существуют в цисконфигурации, систематически именуются как производные соответствующих октадекановой, эйкозановой или докозановой кислот, например дельта-9,12-октадекапентаеновой кислотой или дельта-4, 7, 10, 13, 16, 19 - докозагексаеновой кислотой, но более применимы цифровые обозначения, такие как 18:2 n-6 или 22:6 n-3 соответственно. Можно использовать также сокращения EPA для 20:5 n-3 кислоты (эйкозапентаеновой кислоты - eicosapentaenoic Acid) или DHA для 22:6 n-3 кислоты (докозагексаеновой кислоты - docosahexaenoic Acid); но это невозможно в тех случаях, когда n-3 и n-6 кислоты одной и той же длины цепи и степени ненасыщенности существуют, например, для 22:5 кислот. Представленные тривиальные названия более или менее общеприняты для n-6 серии. Для n-3 серии только 18:3 n-3 имеет общепринятое тривиальное название, альфа-линоленовая кислота, хотя становится употребительным тривиальное название стеарионовая кислота для 18:4 n-3 кислоты, названия эйкозапентаеновая кислота и докозагексаеновая кислота сами по себе также используются. Альфа-изомер линоленовой кислоты был охарактеризован ранее, чем гамма-линоленовая кислота, и поэтому ссылки в литературе на линоленовую кислоту относятся (особенно в более ранних работах) к альфа-кислоте.

Усвоение кальция, обсуждение и эксперимент

Эффективное усвоение кальция в организме человека и животных важно по следующим двум причинам.

1. Низкое поглощение, наряду с нормальным или избыточным выделением кальция с мочой, может привести к отрицательному балансу кальция.

2. Кальций необходим для нормальной прочности костей, и неадекватное поглощение кальция в кишечнике может привести к ослаблению костей и развитию остеопороза, основной проблемы в медицине.

Ранее мы обсуждали новый и безопасный путь снижения выделения кальция за счет введения гамма-линоленовой кислоты (GLA) или GLA в сочетании с эйкозапентаеновой кислотой (EPA), предмет EP-A1-0517425. Как обсуждалось ранее, GLA является первым метаболитом линолевой кислоты, основной существенной жирной кислотой в питании. Линолевая кислота превращается в GLA за счет энзима дельта-6-десатуразы. Однако эта стадия протекает медленно, а скорость ее ограничена даже в здоровом организме, и поэтому выгодно вводить GLA непосредственно.

Исследования, проведенные на животных и людях, показали, что оптимальный эффект

снижения выделения кальция с мочой достигается при использовании сочетания GLA и EPA, хотя обе жирные кислоты отдельно также оказывают положительное воздействие.

Поэтому дальнейшие клинические исследования у людей проводили на 30 добровольцах, больных мочекаменной болезнью. При начале испытаний у всех пациентов отменили все ранее применявшееся лечение, и их стабилизировали на стандартной кальциевой диете (800 мг кальция в день), которую и сохраняли на всем протяжении исследований. Спустя 14 дней стандартной кальциевой диеты, пациентов разделили на три группы, и проводили следующее лечение в течение 12 недель.

Группа 1: 6 г рыбьего жира (рыб холодных морей) (FO) в день (300 мг EPA);

Группа 2: 6 г масла энотеры (EPO) в день (540 мг GLA);

Группа 3: 6 г композиции 80:20 EPO и FO (475 мг GLA, 238 мг EPA).

К концу периода 14-дневной стабилизации был проведен тест по определению базовой линии поглощения  $Ca^{45}$ , который повторили после 12-недельного лечения. Результаты теста на усвоение  $Ca^{45}$  приведены в табл. 2.

Наблюдается существенное повышение фракционного усвоения  $Ca^{45}$  как для EPO, так и для EPO/FO лечения у пациентов, хотя в последнем случае оно несколько выше.

#### Содержание изобретения

На основании вышеуказанного один из аспектов изобретения сводится к использованию GLA и/или немедленно или быстро образующегося метаболита DGLA, для получения медикаментов для, или к способу, обеспечивающему усиление усвоения кальция в кишечнике. Так как линолевая кислота (LA) является предшественником GLA, она оказывает некоторое действие, хотя превращение достаточно медленное. Поэтому настоящее изобретение включает использование линолевой кислоты и, как указано далее, имеет отношение к остеопорозу и другим заболеваниям, связанным с дефицитом кальция.

В другом варианте изобретения можно оценить способ повышения системного запаса кальция за счет стимуляции (одновременной) как усвоения кальция, так и снижения выделения с мочой кальция, в котором эффективное дневное количество GLA или DGLA, или LA вводят в любой удобной форме животным или людям, особенно тем, кто страдает остеопорозом (или предрасположен к нему) или другими заболеваниями, связанными с дефицитом кальция. Далее настоящее изобретение включает использование GLA, DGLA или LA при приготовлении медикаментов для такого способа.

Аналогично, использование GLA и/или DGLA при получении медикаментов или при указанном ранее способе лечения, настоящее изобретение можно рассматривать просто как способ лечения или предотвращения остеопороза или других болезненных состояний как животных, так и человека.

Как было указано ранее, GLA в организме очень быстро превращается в дигомо-гамма-линоленовую кислоту (DGLA); и

поэтому DGLA действует очень похоже на действие GLA.

Как будет обсуждено далее, GLA и DGLA можно использовать в любой подходящей форме, включая триглицериды, диглицериды, моноглицериды, свободные жирные кислоты, любые соответствующие сложные эфиры, любые соответствующие соли, включая соли лития, натрия, калия, кальция, цинка, магния или другие соли, фосфолипиды, амиды или любые другие фармакологически приемлемые формы (но не ограничиваясь ими).

Предпочтительные дозы находятся в интервале от 0,01 до 1000 мг/кг/день, более предпочтительно от 0,5 до 50 мг/кг/день и еще более предпочтительно от 2 до 30 мг/кг/день GLA или DGLA, а медикаменты легко приготовить в форме единичных доз для введения таких количеств (в расчете на 70 кг веса взрослого пациента). Соли кальция наиболее пригодны для лечения остеопороза, так как они обеспечивают поставку кальция одновременно с усилением его поглощения и снижением его выделения.

GLA или DGLA можно использовать с любыми основными жирными кислотами серий n-6 или n-3, включая, например, арахидоновую кислоту, альфа-линоленовую кислоту, эйкозапентаеновую кислоту или докозагексаеновую кислоту в аналогичных дозах. В частности, учитывая результаты поглощения кальция из кишечника пациента, GLA в сочетании с EPA и/или его метаболитом DHA желателно использовать, что обеспечивает наиболее благоприятное действие.

Способы введения

Подходящие способы введения лекарств включают оральный, парентеральный (подкожный, внутримышечный, внутривенный или любые другие подходящие способы), энтеральный, поверхностное нанесение в форме соответствующих EFA-содержащих мазей, кремов, лосьонов, паст и т.п., вагинальный или ректальный.

Производные EPA

Как было указано ранее, кислоты можно использовать как таковые или в виде фармацевтически приемлемых и физиологически эквивалентных производных, например подробно описанных здесь GLA и DGLA, и ссылки на любые из этих кислот следует рассматривать как включающие кислоты в форме таких производных.

Эквивалентность демонстрируется тем, что они включены в указанную схему как доказательство по эквивалентности воздействия, соответствующего воздействию кислот или их природных сложных глицеридных эфиров. Так, косвенное определение полезных производных проводится по ценности воздействия на организм самой кислоты, но само превращение может быть продемонстрировано с помощью газохроматографического анализа их концентрации в крови, в жировых тканях или в других тканях с помощью стандартных методик, например, таких, которые описаны Pelick et al., p.23 "Analysis of Lipids and Lipoproteins". Ed. Perkins, American Oil Chemists Society, Champaign, Illinois, U.S.A.

В описанном способе образцы плазмы (1 мл) экстрагируют смесью хлороформ:

метанол (2: 1). Полученный экстракт фильтруют над сульфатом натрия, выпаривают досуха и помещают в смесь хлороформ:метанол (0,5 мл). Липидные фракции выделяют с помощью тонкослойной хроматографии или на пластинах силикагеля, фосфолипидную фракцию, взятую как более чувствительно определяющую содержание основных жирных кислот, метилируют, используя трехфтористый бор-метанол. Полученные сложные метиловые эфиры жирных кислот разделяют и определяют с помощью газового хроматографа Хьюлетт-Паккард 5880 с 6-футовыми колонками, набитыми 10% Silar на Chromosorb WAW 106/230. Газ-носитель - гелий (30 мл/мин). Температура термостата запрограммирована так, что повышается со 164 до 190°C со скоростью 2°C в минуту. Температура детектора 220°C, а температура инжектора 200°C. Времена удерживания и площади пиков рассчитываются автоматически интегратором Хьюлетт-Паккард Level 4. Пики идентифицируют по сравнению со стандартными метиловыми сложными эфирами жирных кислот.

Диетические композиции

Настоящее изобретение описано главным образом с точки зрения способов лечения и использования GLA или ее метаболитов и/или EPA или ее метаболитов при получении фармацевтических композиций, но следует учитывать, что гамма-линоленовая и другие ЕГ кислоты, будучи по своей природе дополнениями к пище, могут быть включены в диетические маргарины или другие пищевые продукты, и эти продукты следует рассматривать как входящие в термин фармацевтическая композиция или медикамент в рамках настоящего изобретения (включая формулу изобретения), если их используют для указанной цели.

При желании фармацевтическую композицию можно приготовить для использования в способе настоящего изобретения за счет соединения природных или синтетических кислот как таковых или в виде их производных с приемлемыми фармацевтическими носителями, однако удобно обеспечивать, по крайней мере, GLA в виде доступного масла с высоким содержанием GLA, причем здесь такие формы будут именоваться "маслами".

Одним из таких источников, доступных в настоящее время, являются семена энотеры видов *Oenothera biennis* L и *Oenothera lamarckiana*, экстракт масла из которых содержит около 8% GLA и около 72% линолевой кислоты в форме их глицеридов, наряду с другими глицеридами (процент указан в расчете на полное содержание жирных кислот). Другими источниками GLA являются виды бораго *Borago officinalis*, которые обеспечивают источники более богатые, нежели масла *Oenothera*. Масла из семян членов семейства *Ribes* также часто богаты GLA. Последние исследования грибов, которые можно культивировать, в процессе ферментации обещают получение источника масла грибкового происхождения. Некоторые водоросли также продуцируют GLA, и их можно собирать или культивировать. Возможен также синтетический путь получения.

Масло экстрагируют из семян одним из известных способов экстракции, например холодным прессованием, с помощью винтового пресса после частичной варки семян или с помощью экстракции растворителем.

В результате фракционирования типичного образца масла энотеры, использованного в описываемой работе в форме его сложных метиловых эфиров, были получены следующие соотношения:

Пальмитат - 6,15

Стеарат - 1,6

Олеат - 10,15

Линолат - 72,6

Гамма-линоленат - 8,9

Экстракты масла семян, указанные ранее, можно использовать как таковые, или можно при желании фракционировать до получения композиций масел, содержащих триглицериды гамма-линоленовой кислоты и линолевой кислоты в качестве основных компонентов жирных кислот, причем при желании содержание гамма-линоленовой кислоты будет основным. По-видимому, экстракты масла семян оказывают стабилизирующее действие на DGLA, если присутствуют.

Источники других кислот

DGLA можно получить химическим синтезом или ферментацией (грибковой или водорослевой). Для высших n-6 кислот природные источники 22:4 и 22:5 n-6 кислот включают надпочечники (22:5) и почки (22:4), полученные из скотобоев, которые являются также источниками AA (аминокислот).

Кислоты n-3 в течение длительного времени были доступны из рыбьего жира, особенно 20:5 n-3 (EPA) и 22:6 n-3 (DHA), а в последнее время в результате микробной и водорослевой ферментации. Их можно выделить из этих источников, например, омылением в мягких условиях (без доступа кислорода) с последующей очисткой с помощью препаративной газожидкостной хроматографии. Синтетический способ труден, но не невозможен и может служить другим источником.

Формы фармацевтических композиций

Как было указано выше, композиции могут быть в удобной форме, подходящей для орального, поверхностного, парентерального или других способов введения в подходящем фармацевтическом носителе, обычно хорошо известном практически для любого вида препаратов. Так, например, при необходимости можно получить таблетки, капсулы, жидкости для приема внутрь или порошки, а также препараты для поверхностного нанесения, когда гамма-линоленовая кислота или другие кислоты адсорбируются через кожу. Раствор для инъекций гидролизованного масла энотеры или другого масла можно получить, используя альбумин для растворения свободной кислоты. Эмульсии или соли также можно вводить вливаниями или инъекциями.

В препараты выгодно вводить консерванты. Было обнаружено, что альфа-токоферол в концентрации 0,1 вес.% пригоден для этой цели и является одним из возможных стабилизаторов, хорошо известных специалистам, возможно также применение, например, аскорбилпальмитата и стеарата.

Следует учитывать, что абсолютное количество активных материалов, присутствующих в любой единичной дозе, не должно превышать количество, необходимое для соответствующей частоты и способа введения, но, с другой стороны, желательно, должно быть достаточным, чтобы обеспечить нужную дозу введения, которой можно достичь рядом небольших доз. Вводимые дозы, в основном, зависят от конкретного желательного фармакологического действия.

Композиции могут быть также в виде растворов, эмульсий, суспензий, суппозиториях, пессариев, приспособлений для введения препарата через кожу или в любых других формах.

Примеры

Далее приводятся и обсуждаются примеры композиций и их введения для указанных целей.

1. Введение от 100 мг до 2000 мг GLA в день в форме твердых желатиновых капсул или таблеток, содержащих:

a) 40-80 мг в капсуле GLA в виде масла энотеры;

b) 50-150 мг в капсуле GLA в форме масла бораго, черной смородины, грибового или другого подходящего масла;

c) 100-150 мг GLA в капсуле в форме триглицерида GLA или любой соответствующей соли GLA, например соли лития, кальция, магния, цинка или калия.

2) Введение DGLA в дозе от 100 до 2000 мг в день в форме 1с, указанной выше.

3. Введение GLA или DGLA в смеси с EPA с добавлением ДНА или без нее, например, в количестве от 40 до 80 мг GLA на капсулу в форме масла энотеры вместе с 10-100 мг на капсулу EPA в форме рыбьего жира от рыб холодных морей.

4. Введение GLA или DGLA в форме растворимого порошка или гранул, приготовленных из любой подходящей соли GLA по пункту 1с, указанному ранее, и таких эксципиентов, как моногидрат лимонной кислоты, бикарбонат натрия или других двухосновных кислот, например виннокаменной или малеиновой кислот, плюс подслащивающие агенты, такие как сахароза или сорбитол, и отдушки или вкусовые агенты.

5. Введение GLA или DGLA в форме жидкого масла энотеры, бораго или других подходящих масел как в виде самого масла, так и в виде растворов или эмульсий, полученных с добавлением соответствующих вкусовых агентов и стабилизаторов.

6. Введение GLA или DGLA в любой подходящей химической форме, микрокапсулированных с применением крахмала, желатина, гуммиарабика или других подходящих композиций.

7. Введение GLA в форме пессариев, суппозиториях, накожных пластырей или любым другим подходящим способом.

8. Таблетки Кальций-GLA или мягкие или твердые желатиновые капсулы, содержащие 0,5 мг кальциевой соли GLA для приема 1-5 раз в день.

#### Формула изобретения:

1. Способ повышения кальциевого пула в организме путем стимуляции как увеличения всасывания, так и снижения выведения кальция с мочой у людей или животных, отличающийся тем, что вводят

гамма-линоленовую кислоту ГЛК или дигомо-гамма-линоленовую кислоту ДГЛК так таковые, так и в виде соли или в виде другой фармацевтически приемлемой формы, необязательно в сочетании с эйкозапентаеновой кислотой, ЭПК, докозагексаеновой кислотой, ДГК или другими основными жирными кислотами в дополнение к ГЛК или ДГЛК, взятым как таковые, так и в виде соли или в виде другой фармацевтически приемлемой формы, где интервал доз каждой основной жирной кислоты составляет 0,01 - 1000 мг/кг/день.

2. Способ по п.1, применяемый для лечения или профилактики остеопороза или

других заболеваний, связанных с дефицитом кальция.

3. Способ по п.1 или 2, где одну или несколько основных жирных кислот вводят в виде солей кальция.

5 4. Способ по п. 1, или 2, или 3, где вводимый интервал доз для каждой основной кислоты составляет 0,5 - 50 мг/кг/день.

10 5. Способ по п. 1, или 2, или 3, где вводимый интервал доз для каждой основной кислоты составляет 2 - 30 мг/кг/день.

6. Способ по п. 4 или 5, где жирные кислоты вводят в виде стандартной лекарственной формы.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Таблица 1

н-6 18:2 дельта-9,12 (линолевая кислота)	н-3 18:3 дельта-9,12,15 (альфа-линоленовая кислота)
дельта-6-деса↓тураза	
18:3 дельта-6,9,12 (гамма-линоленовая кислота)	18:4 дельта-6,9,12,15 (стеарионовая кислота)
удлинен↓ие	
20:3 дельта-8,11,14 (дигомо-гамма-линоленовая кислота)	20:4 дельта-8,11,14,17
дельта-5-деса↓тураза	
20:4 дельта-5,8,11,14 (арахионовая кислота)	20:5 дельта-5,8,11,14,17 («эйкозапентаеновая кислота»)
удлинен↓ие	
22:4 дельта-7,10,13,16 (аденовая кислота)	22:5-дельта-7,10,13,16,19
дельта-4-деса↓тураза	
22:5 дельта-4,7,10,13,16	22:6 дельта-4,7,10,13,16,19 («докозагексаеновая кислота»)

Таблица 2

Лечение	Базовая линия	12 недель
FO	0,36±0,04	0,44±0,06
EPO	0,38±0,03	0,55±0,07
EPO/FO	0,43±0,07	0,68±0,11

RU 2122409 C1

RU 2122409 C1