(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 696 34 693 T2** 2006.05.04

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 825 858 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **696 34 693.1**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP96/02038**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **96 916 052.2**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 96/036329**
(86) PCT-Anmeldetag: **13.05.1996**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **21.11.1996**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **04.03.1998**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **04.05.2005**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **04.05.2006**

(51) Int Cl.[8]: ***A61K 31/20*** (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
9509764 **15.05.1995** **GB**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:
Tillotts Pharma AG, Ziefen, CH

(74) Vertreter:
Schwabe, Sandmair, Marx, 81677 München

(72) Erfinder:
BUSER, Thomas, CH-4417 Ziefen, CH;
CAMPORESI, Paolo, Emilio, CH-4417 Ziefen, CH

(54) Bezeichnung: **MEHRFACH UNGESÄTTIGTE OMEGA-3 FETTSÄUREN ZUR BEHANDLUNG VON ENTZÜNDLICHEN DARMERKRANKUNGEN IN KAPSELN MIT ZEITABHÄNGIGER FREISETZUNG**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die orale Verabreichung von mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren, insbesondere aber nicht ausschließlich Eicosapenta-5,8,11,14,17-ensäure ("EPA") und/oder Docosahexa-4,7,10,13,16,19-ensäure ("DHA"). Insbesondere stellt sie enterische Dosierungsformen der mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren zur Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen, insbesondere aber nicht ausschließlich Crohn's Erkrankung und Colitis ulcerosa (ulzerative Kolitis), zur Verfügung.

[0002] Es ist bekannt, dass DHA, EPA und andere mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren bei der Behandlung von entzündlicher Darmerkrankungen (siehe z. B. EP-A-0 244 832, EP-A-0 289 204, EP-A-0 311 091 & WO-A-93/21912) nützlich sind.

[0003] EP-A-0 244 832 offenbart pharmazeutische Zusammensetzungen, die bestimmte ungesättigte Fettsäuren mit bestimmten spezifischen Stimulatoren enthalten. Die Zusammensetzungen sind bei der Behandlung von Erkrankungen, die mit Prostaglandininsuffizienz einhergehen, insbesondere bei gastrointestinalen Geschwüren, nützlich. Die ungesättigten Fettsäuren sind die, die 3 bis 5 isolierte Doppelbindungen und 18 bis 22 Kohlenstoffatome aufweisen, die in einer geraden Kette angeordnet sind, und die an einem oder zwei Kohlenstoffatomen in den Positionen 2, 3, 4, 16, 17, 18, 19 oder 20 methyliert oder ethyliert werden können. EPA ist unter den veranschaulichten Säuren. Es wird auf pH-abhängige Formulierungen mit verzögerter Freisetzung, die Polystyrol oder Polyacrylderivate enthalten, und auf enterisch beschichtete Produkte verwiesen.

[0004] EP-A-0 289 204 offenbart desinfizierende und pharmazeutische Zusammensetzungen, umfassend das Lithiumsalz einer mehrfach ungesättigten C_{18}-C_{22}-Fettsäure. Spezifische mehrfach ungesättigte Fettsäuren schließen DHA und EPA ein. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können zur enteralen, parenteralen und topischen Anwendung sein und sind zur Verwendung bei der Behandlung von Erkrankungen, die auf Lithium und/oder eine mehrfach ungesättigte Fettsäure-Therapie ansprechen, geeignet. Spezifische Erkrankungen, die auf eine mehrfach ungesättigte Fettsäure-Therapie ansprechen, schließen Crohns Erkrankung und ulzerative Kolitis ein. Es wird auf das zur Verfügung stellen einer enterischen Schicht aus z. B. einem Acrylat oder Zelluloseacetatphthalat, um die Freisetzung des Salzes bis zum Dünndarm zu verzögern, verwiesen.

[0005] EP-A-0 311 091 offenbart physiologisch annehmbare isotonische Fettemulsionen, enthaltend eine Omega-3-Fettsäure oder einen Ester davon, ein Triglycerid mittlerer Kettenlänge und einen Emulgator. Die Fettsäure- oder -esterkomponente kann als eine reine Verbindung oder in der Form eines Fischöls anwesend sein und ist vorzugsweise EPA. Die Emulsion wird parenteral für unter anderem die Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen verabreicht.

[0006] WO-A-93/21912 offenbart die Verwendung von Emulsionen, die eine mehrfach ungesättigte langkettige Omega-3-Fettsäure oder deren Ester enthalten, zur parenteralen Verabreichung zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen, einschließlich entzündlicher Darmerkrankung. Die Fettsäure oder der -ester kann als Fischöl anwesend sein, und bevorzugte Fettsäuren schließen DHA und EPA ein.

[0007] Über die Verwendung von enterisch beschichteten Produkten, die DHA oder EPA enthalten, zur Behandlung anderer Erkrankungen wurde berichtet (siehe EP-A-0 336 662, GB-A-2090529, JP-A-62201823 & WO-A-90/04391).

[0008] EP-A-0 336 662 offenbart die Mikroverkapselung von Fischölsäuren in einer enterischen Beschichtung, um eine stabile, geruchlose und geschmacklose Zusammensetzung zur Einarbeitung in ein Nahrungsmittelprodukt, um die Triglycerid-, Low-Density-Lipoprotein-(LDL)- und Cholesterol-Gehalt im Plasma zu senken. Die spezifischen Beschichtungsmaterialien sind Ethylzellulose, Zelluloseacetatphthalat und Zelluloseacetattrimellitat. Es wird auf die Freigabe der Wirkstoffe unterhalb des Pylorus, im oberen Teil des Dünndarms verwiesen, es gibt jedoch keine spezifisch Bezugnahme, dass eine Freigabe im Ileum (Dickdarm) angestrebt wird.

[0009] GB-A-2090529 offenbart die Prophylaxe und Behandlung von Thrombosen unter Verwendung von DHA oder Estern oder Amiden davon. Es wird im Allgemeinen auf im Darm lösliche, beschichtete Tabletten und filmbeschichtete Tabletten Bezug genommen.

[0010] JP-A-62201823 offenbart enterisch beschichtete Kapseln zur Behandlung enteraler, anormaler Fermentation oder Durchfall, die Bakterien in Öl enthalten. Das Öl kann EPA sein, und eine Anzahl an enterischen Materialien, einschließlich Schellack, Carboxymethylzellulose, Zelluloseacetatphthalat, Hydroxymethylpropyl-

cellulosphthalat und Polyvinylalkoholphthalat werden angegeben.

[0011] WO-A-90/04391 (und die entsprechende GB-A-2223943) offenbart, dass enterische Dosisformen von EPA, DHA und anderen mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren das Problem des Aufstoßens und der Flatulenz, das mit der oralen Verabreichung dieser Säuren einhergeht, lösen. Die veranschaulichte Beschichtung ist Zelluloseacetatphthalat/Ethylphthalat, es wird jedoch auf die Verwendung von Polymethacrylat als Beschichtungsmaterial Bezug genommen.

[0012] Belluzzi et al. (Dig. Dis. Sci., 39 (1994) 2589–2594) berichten von einer Studie, in der fünf Patientengruppen mit Crohns Erkrankung behandelt wurden mit:
Gruppe A – unbeschichteten Gelatinekapseln, enthaltend 500 mg "Purepa"-Fischölkonzentrat (enthaltend EPA 40% und DHA 20%);
Gruppe B – Gelatinekapsel, enthaltend 500 mg "Purepa"-Fischölkonzentrat und beschichtet mit einer pH-5,5/120 Minuten- oder Zelluloseacetattrimellitat-("CAT")-Beschichtung;
Gruppe C – Gelatinekapsel, enthaltend 500 mg "Purepa"-Fischölkonzentrat und beschichtet mit einer pH-5,5/60 Minuten CAT-Beschichtung;
Gruppe D – Gelatinekapsel, enthaltend 500 mg "Purepa"-Fischölkonzentrat und beschichtet mit einer pH-6,9/120 Minuten Zelluloseacetatphthalat-("CAP")-Beschichtung; und
Gruppe E – unbeschichtete Gelatinekapsel, enthaltend 1000 mg "Max-EPA"-Triglycerid-Fischöl (EPA 18% und DHA 10%).

[0013] CAP löst sich bei einem pH von 6,8, und CAT löst sich bei einem pH von 5,5. Alle diese beschichteten Kapseln zerfallen bei dem betreffenden pH innerhalb von 15 Minuten.

[0014] Die vier Gruppen, die die Kapseln vom Typ A bis D nahmen, nahmen 9 Kapseln (2,7 g mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäure) während der Mahlzeiten dreimal täglich für 6 Wochen zu sich, und die, die Typ-E-Kapseln nahmen, erhielten 12 Kapseln (3,4 g mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren) täglich in getrennten Dosen während der Mahlzeiten während des Zeitraums von 6 Wochen.

[0015] Alle fünf Behandlungspläne erhöhten den Einbau der mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäure sowohl im Plasma als auch in den Phospholipidmembranen der roten Blutkörperchen, indem Arachidonsäure, Linolsäure und zu einem geringeren Umfang Ölsäure verdrängt wurden. Jedoch wurde viel mehr der freien, mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuremischung dann absorbiert, wenn die Kapseln verwendet wurden, die "Purepa"-Fischölkonzentrat enthielten, als dann, wenn die "Max-EPA"-Triglyceridmisehung verwendet wurde. Die Aufnahme war abhängig von der Beschichtung, und es wird angenommen; dass sie mit dem Ort des Kapselzerfalls in Zusammenhang steht. Die Kapseln der Gruppe C (die die pH-5,5/60-Minuten-Beschichtung aufwiesen) ergaben die beste Aufnahme der mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren in das Plasma und in die Phospholipidmembranen der roten Blutkörperchen. Die Kapseln der Gruppe D (die die pH-6,9-Beschichtung aufwiesen) ergaben eine sehr geringe Aufnahme und 70% der Patienten in dieser Gruppe wiesen eine Zunahme der täglichen Darmbewegung auf. Eine etwas bessere Aufnahme wurde bei den Kapseln der Gruppe B registriert (die die pH-5,5/120-Minuten-Beschichtung aufwiesen), aber 50% der 5 Patienten in dieser Gruppe berichteten von Durchfällen.

[0016] Die Kapseln der Gruppe C, die von Belluzzi et al. verwendet wurden, kombinierten sowohl pH als auch zeitabhängige Freisetzungsmechanismen und machten es möglich, einen Kapselersetzung (pH 5,5) im Magen/Duodenum zu verhindern und vermieden deshalb obere, gastrointestinale Nebenwirkungen. Da sie gegenüber dem Magen nur für 60 Minuten beständig waren, erlaubten sie schnelle Freisetzung des Fischölkonzentrats im Dünndarm und die komplette Absorption.

[0017] Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass die optimale Kombination von Absorption und Abwesenheit von Nebenwirkungen stattfindet, wenn die Freisetzung der mehrfach ungesättigten Fettsäuren so kontrolliert wird, dass sie im Ileum, insbesondere im mittleren Ileum stattfindet.

[0018] Die vorliegende Erfindung stellt daher eine orale Dosierungsform zur Verfügung, umfassend eine beschichtete Kapsel, enthaltend als Wirkstoff eine mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäure in der freien Säureform oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, dadurch gekennzeichnet, dass die Beschichtung der Kapsel aus einem Material besteht, das sich in einer zeit-, jedoch nicht pH-abhängigen Weise löst, worin die Beschichtung für eine Zeitspanne von 30 bis 60 Minuten bei einem pH-Wert von 5,5 beständig gegenüber dem Auflösen ist. Üblicherweise löst sich das Material der Beschichtung in einer zeitabhängigen Weise so auf, dass die Säure im Ileum freigesetzt wird.

[0019] Die vorliegende Erfindung stellt des Weiteren die Verwendung einer mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäure in der freien Säureform oder als ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon bei der Herstellung eines Medikaments zur Verfügung, das die Säure im Ileum freisetzt, zur Behandlung einer entzündlichen Darmerkrankung.

[0020] Die vorliegende Erfindung stellt zusätzlich die Verwendung eines Beschichtungsmaterials, das sich in einer zeit-, aber nicht pH-abhängigen Weise auflöst und das für eine Zeitspanne von 30 bis 60 Minuten bei einem pH von 5,5 beständig ist, bei der Herstellung einer beschichteten Kapsel, enthaltend eine mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäure, zur Verfügung, wobei die Säure im Ileum zur Behandlung einer entzündlichen Darmerkrankung freigesetzt wird.

[0021] Des Weiteren stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung der oralen Dosisformen zur Behandlung entzündlicher Darmerkrankungen zur Verfügung.

[0022] Es wird bevorzugt, dass die mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäure DHA, EPA oder Mischungen davon ist. Sie liegt in ihrer freien Säureform oder als ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon vor und kann als der alleinige Wirkstoff oder mit anderen Wirkstoffen anwesend sein. Geeigneterweise wird ein Fischölkonzentrat, das mindestens 60 Gew.-% DHA und EPA enthält, verwendet.

[0023] Mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren werden leicht oxidiert, und daher wird üblicherweise ein Antioxidationsmittel anwesend sein. Das hier bevorzugte Antioxidantionsmittel ist Gamma-Tocopherol, aber andere pharmakologisch annehmbare Antioxidantionsmittel können verwendet werden, z. B. butyliertes Hydroxyanisol, butyliertes Hydroxytoluol, Propylgallat oder ein Chinon.

[0024] Die orale Dosierungsform kann auch einen oder mehrere pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoff(e) enthalten, abhängig von der genauen Art der Dosisform. Geeigneterweise kann die orale Dosisform eine beschichtete Tablette, enthaltend die mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäure in einer mikro-eingekapselten Form oder auf ein geeignetes Absorbent geladen, sein. Es ist jedoch bevorzugt, dass die orale Dosisform eine beschichtete Kapsel, insbesondere eine Weich- oder stärker insbesondere eine Hartgelatinekapsel ist.

[0025] Die Beschichtung ist üblicherweise so, dass die Säure im Ileum, vorzugsweise im mittleren Ileum, freigesetzt wird. Das Lösen der Beschichtung wird vollständig zeitabhängig sein, wobei die Beschichtung während einer Zeitspanne von 30 bis 60 Minuten bei einem pH von 5,5 beständig ist. Die gegenwärtig bevorzugte Beschichtung ist ein neutrales Polyacrylat, wie ein Poly(ethylacrylat-methylmethacrylat), insbesondere Eudragit NE 30-D (Röhm Pharma GmbH), das ein mittleres Molekulargewicht von etwa 800.000 aufweist.

[0026] Üblicherweise wird die mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäure in einer täglichen Dosierung von 20 bis 50 mg/kg verabreicht, insbesondere 30–40 mg/kg. Die jeweilige Dosis wird unter anderem abhängig von der Identität der mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäure und der Art und der Schwere der zu behandelnden Krankheit variieren. Üblicherweise wird jede Dosiseinheit 250 bis 1000 mg, insbesondere 400 bis 800 mg enthalten.

[0027] Das folgende ist lediglich eine Beschreibung einer gegenwärtig bevorzugten Ausführung der Erfindung durch Beispiele.

Beispiel 1

[0028] Transparente Hartgelatinekapseln (Elanco Qualicaps Size 0; Lilly France SA) wurden jeweils mit 500 mg eines Fischölkonzentrats, enthaltend mindestens 60% Gewicht DHA und EPA (Incromega 3F60; Croda Universal Ltd., UK), befällt. Die befüllten Gelatinekapseln wurden mit Eudragit® NE 30-D beschichtet, um für 30 bis 60 Minuten bei pH 5,5 Beständigkeit zur Verfügung zu stellen, indem mit einer Filmbeschichtungszusammensetzung (siehe unten) mit 35 ml pro Minute unter Verwendung eines Drucks von 0,8 bar bei 25°C besprüht und für mindestens 30 Minuten bei 25°C luftgetrocknet wurden.

[0029] Die Filmbeschichtungszusammensetzung (für 50.000 Kapseln) wurde hergestellt, indem nacheinander langsam Silikon-Antischaumemulsion (0,36 mg), braunes Eisenoxid (E 172; 3,00 mg), Titandioxid (2,35 mg) und Talkum (10 mg) zu Wasser (75 mg) gegeben wurden und für 1 bis 2 Stunden gerührt wurde, um eine sehr feine Dispersion zu bilden. Eine 30%ige wässrige Dispersion eines Poly(ethylacrylat-methylmethacrylat)s mit einem mittleren Molekulargewicht von etwa 800.000 (Eudragit® NE 30D; 60 mg) wurde zu Polysorbat 80 (MO 55 F; 0,2 mg) in etwas Wasser gegeben, und die resultierende Mischung wurde gerührt. Silikon-Anti-

schaumemulsion (2 oder 3 Tropfen) wurde zugegeben, um den resultierenden Schaum zu zerstören, und die oben genannte Dispersion wurde langsam zugegeben. Das Gefäß wurde mit Wasser (25 mg) gewaschen und die Dispersion wurde für 30 Minuten gerührt, bevor sie gefiltert wurde (150 µm).

Beispiel 2

[0030] Eine placebokontrollierte, statistische Doppelblindstudie wurde unter Verwendung von 78 Patienten mit gut etablierter Crohns Erkrankungsdiagnose in klinischer Remission gemäß dem Crohns Erkrankungsaktivitätsindex (CDAI) durchgeführt, die alle der folgenden Kriterien erfüllen:

(a) CDAI < 150 seit mindestens 3 Monaten, aber weniger als zwei Jahre;
(b) mindestens ein anormaler Alpha-1-Säureglycoprotein-Wert (> 130 mg/dl]) Erythrocytensedimentationsrate (ESR);
(c) (> 40 mm/h) oder Alpha-2-Globulin (> 0,9 g/dl);
(d) keine Behandlung mit 5-Aminosalicylat, Suiphasalazin oder Corticosteroiden in den vorhergegangenen 3 Monaten oder mit Immunosuppressiv-Therapie in den vorangegangenen 6 Monaten;
(e) keine vorangegangene Darmresektion > 1 m; und
(f) Alter 18–75 Jahre.

[0031] Die Patienten wurden blind und zufällig auf zwei Gruppen von 39 Patienten aufgeteilt, um täglich entweder 9 enterisch beschichtete Hartgelatinekapseln, enthaltend 500 mg eines Fischölkonzentrats ("Purepa"; siehe Tabelle 1), oder 9 enterisch beschichtete Kapseln identischer Erscheinung, enthaltend 500 mg eines Placebos (Miglyol® 812), zu erhalten. Das Fischölkonzentrat enthielt 40% EPA und 20% DHA. Beide Sätze Kapseln wurden mit Eudragit® NE 30D beschichtet, um der Magensäure oder dem Darmsaft für mindestens 30 Minuten zu widerstehen und sich innerhalb von 60 Minuten bei pH 5,5 zu lösen und so die Freisetzung von Fischöl im Dünndarm zu erlauben. Während der Behandlung nahmen die Patienten keine anderen Medikamente. Die klinischen Charakteristika beider Patientengruppen sind in Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 1

ZUSAMMENSETZUNG DER KAPSELINHALTE		
	Purepa (Fischöl)	**Miglyol (Placebo)**
Lipidprofil	freie Fettsäuren %	neutrales Öl
C 14:0	-	
C 16:0	0,4	
C 16:1	3,2	
C 16:2	2,1	
C 16:3	2,4	
C 16:4	5,2	
C 18:0	-	
C 18:1	0,8	
C 18:2	1,5	
C 18:3	1,3	
C 18:4	6,9	
C 20:1	-	
C 20:3	1,5	
C 20:4 (AA)	1,7	
C 20:5 (EPA)	42,4	
C 21:5	1,6	
C 22:5	0,5	
C 22:6 (DHA)	19,9	

Tabelle 2

KLINISCHE CHARAKTERISTIKA DER PATIENTEN		
	PUREPA	PLACEBO
MÄNNLICH	20	19
WEIBLICH	19	20
ALTER (Jahre; Mittelwert (Bereich))	34 (18-67)	39 (20-65)
RAUCHER	14/39	13/39
DAUER DER ERKRANKUNG (Monate, Mittelwert (Bereich))	68 (24-94)	66 (20-88)
VORHERGEHENDE OPERATION < 1m	14/39	13/39
ORT DER WIRKUNG		
Ileum	25	24
ileum + Dickdarm	14	15
CDAI-Mittelwert (Bereich)	78 (28-120)	82 (30-112)
ESR (mm/ Stunde)	36,9 (SD 27-min 6;max 122)	35,7 (SD 24-min 12;max 90)
ALPHA-2 Globuline (g/l)	9,6 (SD 1,8-min 6,1;max 13,2) (SD	9,2 1,3-min 6,5;max 11,9)
ALPHA-1 GLYCOPROTEIN (mg/dl)	136,8 (SD 52-min 53;max 257)	137,1 (SD 58-min 60;max 263)

[0032] Jeder Patient in der Fischölgruppe erhielt täglich für 12 Monate 1,8 g EPA und 0,9 g DHA. Sie wurden bei Eintritt in die Studie und nach 3, 6 und 12 Monaten oder vorher untersucht, falls sich die Symptome mit einer Zunahme des CDAI von mindestens 100 Punkten von der Basislinie und oberhalb 150 für mehr als zwei Wochen verschlimmerten. Während jeder Visite wurden Labortests von Blut, Nieren, Leber, ESR, Alpha-1-Glycoproteinsäure, Alpha-2-Globulin und CRP (c-AMP-Rezeptor-Protein) durchgeführt. Zum Zeitpunkt 0, 6 Monate und am Ende der Studie wurden 2 ml gepackter roter Blutkörperchen und polymorphonuclearer Leukozyten unter Befolgung des von Popp-Snijders et al. (Scan. J. Clin. Lab. Invest., 44 (1984) 39–46) beschriebenen Verfahrens erhalten und deren Membranlipide wurden, wie bei Dodge und Phillips (J. Lipid Res., 8 (1967) 667–675) beschrieben, unter Verwendung einer 2:1-Mischung aus Chloroform und Methanol, enthaltend 0,01% butyliertes Hydroxytoluol ((2,6-Di-tert-butyl-p-cresol) als Antioxidationsmittel, extrahiert. Die Proben wurden unter Stickstoff bei –20°C für weniger als 2 Wochen vor der Trennung der Phospholipide und der Analyse der mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren gelagert. Phospholipidfraktionen wurden aus den extrahierten Lipiden unter Verwendung 1-dimensionaler Dünnschichtchromatographie erhalten. Die Proben wurden in einer Ecke der Silikaplatte aufgetragen und mit Chloroform/MethanoUEssigsäure/Wasser (25:14:4:2) entwickelt. Die getrennten Phospholipide wurden unter Verwendung von 1 N Kaliumhydroxid in Methanol und Bortrifluorid in 14% Methanol für 10 Minuten bei 80°C transmethyliert. Fettsäuremethylester wurden dann in Hexan extrahiert, in 100 µl Benzol resuspendiert und durch Gaschromatographie, ausgestattet mit einer Kapillarsäule (0,32 mm im Durchmesser × 25 m), unter Verwendung von Helium als Trägergas (Flussrate 3 ml/min) und Flammenionisationsdetektion analysiert. Die Säulentemperatur wurde zwischen 170°C und 210°C mit 5°C/min programmiert, wobei der Injektor und der Detektor Temperaturen von 220°C bzw. 250°C aufwiesen. Einzelne Fettsäuremethylester wurden durch Vergleich mit kommerziellen Standards identifiziert. Heptadecanonsäure (17:0) wurde als interner Standard verwendet (1 mg/ml in Benzol), und die Resultate wurden als relative Prozentangaben ausgedrückt.

[0033] Der Unterschied hinsichtlich der Rückfallrate in der Fischöl- und der Placebogruppe wurde unter Verwendung des Chi-Quadrat-tests auf "Compliance only"- und "Intention-to-treat"-Basis analysiert. Unterschiede zwischen den Merkmalen der Patienten in der aktiven und der Placebogruppe wurden unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests analysiert und die Laborresultate wurden mit dem T-Test von Student für gepaarte Daten (beide Tests 2-teilig) analysiert. Kaplan-Maier-Lebenstabellenkurven für Patienten, die in der Remission

verblieben, wurden gemäß der verordneten Behandlung berechnet. Differenzen der Kurven wurden durch Log-Rank-Analyse getestet. Eine multiple Regressionsanalyse wurde zwischen einigen Variablen (Versuchsbehandlung, Geschlecht, Alter, vorhergehende Operation, Dauer der Erkrankung) und den klinischen Rückfällen durchgeführt. Das vorwärts gerichtete Verfahren wurde verwendet, um ein repräsentativeres Modell auszuwählen.

[0034] In der Fischölgruppe stieg 1 Patient aus (zog weg), und 4 fielen wegen Durchfall aus. In der Placebogruppe stieg 1 Patient aus (begab sich nicht in die Poliklinik), und 1 Patient fiel wegen Durchfall aus. In allen fünf Fällen begann der Durchfall innerhalb des ersten Monats der Behandlung und die Symptome verbesserten sich nicht, wenn die tägliche Kapselaufnahme reduziert wurde. Dieser Durchfall könnte durch das Verabreichen der Kapselinhalte in den distalen Teil des Darms verursacht worden sein. Die Beschichtung ist zeitabhängig (30–60 Minuten bei pH 5,5); wenn daher die Durchgangszeit kurz ist, würde die Kapsel bis zu einem entfernteren Bereich innerhalb des Darms intakt bleiben.

[0035] Die Rückfallrate wurde signifikant durch das Fischöl reduziert, im Vergleich zur Placebogruppe: Chi-Quadrat 11,75; p = 0,0004 (Unterschied 41%, 95%iges Vertrauensintervall (C1) 16–66). Diese Differenz war auch auf einer „Intention to treat"-Basis signifikant: Chi-Quadrat 9,05; p = 0,0026 (Differenz 32%, 95% (C1) 12–52).

[0036] Tabelle 3 fasst die klinischen Resultate zusammen, und Tabelle 4 fasst die Laborvariablen der Entzündung bei Eintritt und nach 12 Monaten bei den Patienten, die das Fischöl erhielten und die am Ende der Studie immer noch in Remission waren, zusammen. Bei der Placebogruppe kam es zu keiner signifikanten Abnahme der Laborbefunde der Erkrankungsaktivität. Tabelle 5 zeigt den Einbau der Hauptfettsäuren in die Phospholipidmembranen (AA = Arachidonsäure und LA = Linolsäure). Mehrfache Regressionsanalyse zeigte, dass sich nur die Fischölkapseln in signifikanter Weise auf den klinischen Rückfall auswirkten (t = 3,16; p = 0,002; F-Verhältnis = 10; p = 0,002).

[0037] Während einer 12-monatigen Zeitspanne reduzierten die in der Studie verwendeten Fischölkapseln den klinischen Rückfall von Crohns Erkrankung im Vergleich zum Placebo um 50%. Es ist bemerkenswert, dass die Patienten in der Studie in klinischer Remission für weniger als 24 Monate vor dem Eingang waren und Laborbeweise einer Entzündung zeigten. Patienten dieses Typs haben ein etwa 75% größeres Rückfallrisiko im Vergleich zu den Patienten mit lang vorhergehender Remission mit normalen Labortests.

[0038] Die Ergebnisse zeigen, dass die Fischölkapseln die effektivste und sicherste erhältliche Behandlung zur Vorbeugung des klinischen Rückfalls bei Crohns Erkrankung ist bei relativ wenig Nebenwirkungen.

Tabelle 3

KLINISCHE RESULTATE NACH 12 MONATEN BEHANDLUNG		
	Fischöl (n=39)	Placebo (n=39)
zurückgenommen	1	1
REMISSIONEN	**23/38**	**10/38**
Ausfall	4	1
RÜCKFALL ("Intention to treat") mit Ausfall	15/38 (39,5%)*	28/38 (73,7%)
	*Chi-Quadrat 9.05: p = 0.0026	
ausgeschlossene Ausfälle	11/34 = 32,4%	27/37 = 73,0%
	*Chi-Quadrat 11,75; p = 0.0004	

Tabelle 4

23 PATIENTEN, DENEN IN REMISSION NACH 12 MONATEN PUREPA VERABREICHT WURDE		
	ZEIT **0**	**12** MONATE
ESR (mm/h)	37,8(6-122)SD 25	19,5(3-40)SD 11,2
	p= 0,0002	
CRP (mg/dl)	3,6(0,2-9,9)SD 3,4	1,0(0,2-3,5)SD 0,9
	p= 0,001	
ALFA-2 GLOBULIN (G/DL)	0,91(0,64-1,32)SD 0,15	0,74(0,56-0,91)SD 0,1
	p= 0,001	
ALFA-1 GLYCOPROTEIN (mg/dl)	137(57-248)SD 49	111(69-180)SD 33
	p= 0,002	
ALBUMIN (g/dl)	3,7(3,0-4,4)SD 0,4	4,0(3,1-4,7)SD 0,35
	p= 0,004	
WBC	8780(4000-11700)SD 2093	7400(3310-11550)SD 2634
	p= 0,01	

Tabelle 5

PROZENTUALER ANTEIL DER HAUPTFETTSÄUREN, DIE IN RBCs EINGEFÜGT WURDEN						
	PUREPA			**MIGLYOL**		
	ZEIT **0**		**6** MONATE	ZEIT **0**		**6** MONATE
18:2n-6 LA	10,2±1	7,0±0,8	6,4±0,4	10,6±1,5	9,8±2	11,1±1,5
20:4n-6 AA	13,9±1,5	8,4±1,2	7,1±1,2	13,5±1,3	12,3±1,8	14,1±1,2
20:5n-3 EPA	0,2±0,1	4,1±0,3	5,8±0,6	0,3±0,1	0,1±0,1	0,2±0,1
22:6m-3 DHA	2,9±0,6	7,4±1,2	11,4±1,2	3,2±0,5	2,8±0,7	3,0±0,6

Patentansprüche

1. Orale Dosisform, umfassend eine beschichtete Kapsel, enthaltend als Wirkstoff eine mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäure in der freien Säureform oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Beschichtung der Kapsel aus einem Material ist, das sich in einer zeit-, jedoch nicht pH-abhängigen Weise löst, worin die Beschichtung für eine Zeitspanne von 30 bis 60 Minuten bei einem pH-Wert von 5,5 beständig gegenüber dem Auflösen ist.

2. Orale Dosisform, wie in Anspruch 1 beansprucht, worin sich das Material der Beschichtung in einer zeitabhängigen Weise so löst, dass die Säure im Ileum freigesetzt wird.

3. Orale Dosisform, wie in Anspruch 1 oder Anspruch 2 beansprucht, worin die Beschichtung ein neutrales Polyacrylat ist.

4. Orale Dosisform, wie in Anspruch 3 beansprucht, worin die Beschichtung ein Poly(ethylacrylat-methylmethacrylat) ist.

5. Orale Dosisform, wie in einem der vorstehenden Ansprüche beansprucht, worin die Säure DHA, EPA oder eine Mischung davon ist.

6. Orale Dosisform, wie in Anspruch 5 beansprucht, worin die DHA, EPA oder Mischungen davon zu mindestens 60% (Gewicht/Gewicht) vorhanden ist.

7. Orale Dosisform, wie in einem der vorstehenden Ansprüche beansprucht, worin die Säure als einziger Wirkstoff vorhanden ist.

8. Orale Dosisform, wie in einem der Ansprüche 1 bis 7 beansprucht, zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers mittels Diagnose oder Therapie.

9. Verwendung einer mehrfach ungesättigten Omega-3-Säure in freier Säureform oder als pharmazeutisch annehmbares Salz derselben bei der Herstellung eines Medikaments, das die Säure im Ileum zur Behandlung einer entzündlichen Darmerkrankung freisetzt.

10. Verwendung, wie in Anspruch 9 beansprucht, worin das Medikament eine orale Dosisform, wie in einem der Ansprüche 2 bis 7 definiert, ist.

11. Verwendung, wie in Anspruch 9 oder Anspruch 10 beansprucht, worin das Medikament zum Erhalt der Remission des Morbus Crohn ist.

12. Verwendung eines Beschichtungsmaterials, das sich in einer zeit-, jedoch nicht pH-abhängigen Weise löst und das für eine Zeitspanne von 30 bis 60 Minuten bei einem pH-Wert von 5,5 beständig ist, bei der Herstellung einer beschichteten Kapsel, enthaltend eine mehrfach ungesättigte Omega-3-Säure, worin die Säure im Ileum zur Behandlung einer entzündlichen Darmerkrankung freigesetzt wird.

13. Verwendung, wie in Anspruch 12 beansprucht, worin die beschichtete Kapsel wie in einem der Ansprüche 1 bis 7 beansprucht hergestellt wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen