

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **025232**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2016.12.30

(21) Номер заявки
201391407

(22) Дата подачи заявки
2012.03.28

(51) Int. Cl. *A61K 31/015* (2006.01)
A61K 31/201 (2006.01)
A61K 31/202 (2006.01)
A61K 31/203 (2006.01)
A61K 31/355 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕРВНЫХ РАССТРОЙСТВ

(31) **61/469,081**

(32) **2011.03.29**

(33) **US**

(43) **2014.03.31**

(86) **PCT/IB2012/000824**

(87) **WO 2012/131493 2012.10.04**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПАЛУПА МЕДИКАЛ ЛТД. (СУ)

(72) Изобретатель:
**Мариос Панцарис, Иоаннис
Патрикиос, Георгиос Лукаидис (СУ)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) EP-A1-0234733
EP-A1-0440341
EP-A1-0520624
WO-A1-9631457

(57) Изобретение относится к жидкой пероральной композиции, содержащей длинноцепочечную фракцию полиненасыщенной жирной кислоты (PUFA), содержащую эйкозапентаеновую кислоту (EPA), докозагексаеновую кислоту (DHA), линолевую кислоту (LA) и гамма-линоленовую кислоту (GLA), где соотношение LA к GLA составляет от 1:1 до 3:3 мас./мас., одну или несколько других PUFA омега-3, одну или несколько мононенасыщенных жирных кислот (MUFA) и от 100 до 3000 мг гамма-токоферола. Изобретение также относится к способу лечения или предупреждения нейродегенеративного заболевания у человека, включающему введение индивидууму эффективного количества указанной жидкой композиции.

B1**025232****025232****B1**

Родственная заявка

В настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной заявки США № 61/469081, поданной 29 марта 2011, которая во всей своей полноте вводится в настоящее описание посредством ссылки.

Область, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым препаратам для лечения нервных расстройств, а именно нейродегенеративных заболеваний, аутоиммунных заболеваний и рассеянного склероза.

Предшествующий уровень техники

Нервное заболевание представляет собой дисфункцию центральной или периферической нервной системы. Оно может иметь множество форм, таких как дегенерация нервных клеток, аутоиммунное заболевание и рассеянный склероз. Аутоиммунное заболевание вызывается антителами или активированными лимфоцитами (Т-клетками), которые атакуют молекулы, клетки или ткани того же млекопитающего, у которого они вырабатываются. Активированные Т-клетки мигрируют в центральную нервную систему (ЦНС) из периферической крови, а затем активируют макрофаги в паренхиме головного мозга в перивентрикулярных областях, что приводит к возникновению воспалительного процесса и в случае рассеянного склероза (РС) к образованию так называемых склеротических бляшек (поражений). В-клетки вызывают на аномальный Т-клеточный иммунитет, а также оказывают прямое воздействие на регуляцию иммунного ответа и деструкцию головного мозга. В-клетки секретируют интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-10 (IL-10), фактор некроза опухоли (TNF- α) и химокины. При РС В-клетки экспрессируют высокие уровни костимулирующих молекул (CD80). А поэтому они представляют собой активные антиген-презентирующие клетки (АПК), поскольку они направлены исключительно на специфические антигены. Были высказаны новые гипотезы, согласно которым апоптоз олигодендроцитов (дегенерация) представляет собой первичное событие, сопровождающееся активацией микроглиальных клеток. Важными патологическими механизмами, ответственными за развитие РС, являются иммуноопосредуемое воспаление, окислительный стресс и эксайтотоксичность. Все эти механизмы могут вносить свой вклад в поражение олигодендроцитов и нейронов и даже приводить к гибели клеток и тем самым стимулировать прогрессирование заболевания.

Рассеянный склероз (РС) представляет собой хроническое димиелинизирующее и дегенеративное заболевание ЦНС, которым страдают относительно молодые пациенты в возрасте от 20 до 40 лет. Приблизительно в 85% случаев РС это заболевание в самом его начале протекает по рецидивирующему-ремиттирующему типу. Олигодендроциты, то есть миелинообразующие клетки ЦНС, представляют собой клетки-мишени, участвующие в патогенезе РС. В настоящее время точная этиология РС не известна, однако существует мнение, что Т-клетки и макрофаги участвуют в димиелинизации по различным механизмам.

У большинства людей с РС это заболевание медленно прогрессирует с чередованием непредсказуемых рецидивов (с приступами, имеющими неврологическую симптоматику). Но в некоторых случаях заболевание прогрессирует быстро. Рецидивы часто приводят к ухудшению состояния пациента и к тяжелым формам инвалидности, таким как изменение походки, мышечная слабость, нарушение речи и зрения и многие другие формы. Более чем у 50% пациентов с рецидивирующим РС в конечном счете наступает тяжелая форма инвалидности уже через 10-15 лет после начала развития заболевания. В настоящее время не существует каких-либо фармацевтических или других терапевтических средств, которые могли бы стимулировать пролонгированную ремиссию РС. Современные терапевтические средства (интерфероны, ацетат глатирамера, финголимод и моноклональные антитела) дают лишь частичный эффект. Длительные благоприятные эффекты лечения существующими средствами пока не наблюдались, но при этом часто поступали сообщения о тяжелых побочных эффектах. Так, например, моноклональные антитела, такие как Tysabri®, давали летальный исход. Поэтому необходимость в разработке безопасных и эффективных средств для лечения РС и других нейродегенеративных расстройств остается актуальной.

Описание сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к жидкой пероральной фармацевтической композиции, содержащей длинноцепочечную фракцию полиненасыщенной жирной кислоты (PUFA), содержащую эйкозапентаеновую кислоту (EPA), докозагексаеновую кислоту (DHA), линолевую кислоту (LA) и гамма-линоленовую кислоту (GLA), где соотношение LA к GLA составляет от 1:1 до 3:1 мас./мас.; одну или несколько других PUFA омега-3, одну или несколько мононенасыщенных жирных кислот (MUFA) и терапевтически эффективное количество гамма-токоферола, где гамма-токоферол присутствует в количестве от 100 до 3000 мг.

Композиция может дополнительно содержать жирную кислоту (SFA), витамин Е и/или витамин А.

В одном из вариантов композиции EPA присутствует в количестве, составляющем от 500 до 5000 мг.

В другом варианте композиции DHA присутствует в количестве, составляющем от 1000 до 12000 мг.

Еще в одном варианте изобретения LA присутствует в количестве, составляющем от 1000 до 10600 мг.

Еще в одном варианте изобретения GLA присутствует в количестве, составляющем от 1000 до 16000 мг.

В одном из вариантов жидкая пероральная фармацевтическая композиция содержит приблизительно 1650 мг EPA; приблизительно 4650 мг DHA; приблизительно 3850 мг LA; приблизительно 2000 мг GLA; приблизительно 760 мг гамма-токоферола и приблизительно 22 мг витамина E.

В одном из вариантов композиция дополнительно может содержать бета-каротин, где бета-каротин присутствует в количестве, составляющем от 0,1 до 5 мг.

В другом варианте мононенасыщенная жирная кислота выбрана из группы, состоящей из 18:1 (олеиновой кислоты), 20:1 (эйкозеновой кислоты), 22:1 (докозеновой кислоты), 24:1 (тетракозеновой кислоты) и их смесей.

В другом варианте SFA выбрана из группы, состоящей из 16:0 (пальмитиновой кислоты) и 18:0 (стеариновой кислоты) и их смесей.

В другом варианте другая PUFA омега-3 выбрана из группы, состоящей из 18:3 (альфа-линоленовой кислоты), 18:4 (стеаридиновой кислоты), 20:4 (эйкозатетраеновой кислоты), 22:5 (докозапентаеновой кислоты) и их смесей и присутствует в количестве, составляющем от 100 до 2500 мг, или от 300 до 2000 мг, или от 600 до 1000 мг.

Еще в одном варианте MUFA присутствует в количестве, составляющем от 100 до 3500 мг, или от 750 до 3500 мг, или от 1500 до 3500 мг.

Еще в одном варианте SFA присутствует в количестве, составляющем от 500 до 2000 мг.

Настоящее изобретение также относится к жидкой пероральной фармацевтической композиции, содержащей EPA приблизительно 1650 мг; DHA приблизительно 4650 мг; GLA приблизительно 2000 мг; LA приблизительно 3850 мг; другие PUFA омега-3 приблизительно 600 мг, содержащие:

- i) альфа-линоленовую кислоту (C18:3n-3) приблизительно 37 мг,
- ii) стеаридиновую кислоту (C18:4n-3) приблизительно 73 мг,
- iii) эйкозатетраеновую кислоту (C20:4n-3) приблизительно 98 мг,
- iv) докозапентаеновую кислоту (C22:5n-3) приблизительно 392 мг,

MUFA, содержащие:

- i) 18:1 приблизительно 1300 мг,
- ii) 20:1 приблизительно 250 мг,
- iii) 22:1 приблизительно 82 мг,
- iv) 24:1 приблизительно 82 мг,

SFA, содержащие:

- i) 18:0 приблизительно 160 мг,
 - ii) 16:0 приблизительно 650 мг,
- витамин A приблизительно 0,6 мг,
 витамин E приблизительно 22 мг,
 гамма-токоферол приблизительно 760 мг.

Изобретение также относится к жидкой пероральной фармацевтической композиции, содержащей EPA приблизительно 1650 мг; DHA приблизительно 4650 мг; GLA приблизительно 2000 мг; LA приблизительно 3850 мг; другие PUFA омега-3 приблизительно 600 мг, содержащие:

- i) альфа-линоленовую кислоту (C18:3n-3) приблизительно 37 мг,
- ii) стеаридиновую кислоту (C18:4n-3) приблизительно 73 мг,
- iii) эйкозатетраеновую кислоту (C20:4n-3) приблизительно 98 мг,
- iv) докозапентаеновую кислоту (C22:5n-3) приблизительно 392 мг,

MUFA, содержащие:

- i) 18:1 приблизительно 1300 мг,
- ii) 20:1 приблизительно 250 мг,
- iii) 22:1 приблизительно 82 мг,
- iv) 24:1 приблизительно 82 мг,

SFA, содержащие:

- i) 18:0 приблизительно 160 мг,
 - ii) 16:0 приблизительно 653 мг,
- витамин A приблизительно 0,6 мг,
 витамин E приблизительно 22 мг,
 гамма-токоферол приблизительно 760 мг.

В другом своем варианте настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения нейродегенеративного заболевания у человека, нуждающегося в терапии, включающей введение указанному индивидууму эффективного количества жидкой фармацевтической композиции, содержащей от 500 до 5000 мг EPA; от 1000 до 12000 мг DHA; от 1000 до 10600 мг LA; от 1000 до 16000 мг GLA и от 100 до 3000 мг гамма-токоферола. В одном из вариантов способ композиции вводят один раз в день, в частности в течение более чем 30 дней или более чем 60 дней. В одном из вариантов изобретения нейродегенеративным заболеванием является рассеянный склероз.

В одном из вариантов способа вводят композицию, которая содержит приблизительно 1650 мг EPA; приблизительно 4650 мг DHA; приблизительно 3850 мг LA; приблизительно 2000 мг GLA; приблизительно 760 мг гамма-токоферола; приблизительно 22 мг витамина Е и приблизительно 0,6 мг бета-каротина.

В способе настоящего изобретения введение композиции приводит к замедлению прогрессирования нейродегенеративного заболевания.

Краткое описание графического материала

На фиг. 1 представлен график, построенный по результатам общего исследования индивидуумов, получавших традиционное лечение, и индивидуумов, не получавших лечения до начала испытаний.

На фиг. 2 представлен график, построенный по результатам исследования полностью прошедших испытание индивидуумов, получавших традиционное лечение, и индивидуумов, не получавших лечения до начала испытаний.

На фиг. 3 представлен график, построенный по результатам анализа в зависимости от назначенного лечения (ITT) для получавших лечение индивидуумов и индивидуумов, не получавших никакого лечения до окончания испытаний.

На фиг. 4 представлен график, построенный для индивидуумов, полностью прошедших испытание, по данным о рецидивах, наблюдаемых за 24 месяца до начала испытаний, и о рецидивах, наблюдаемых через 24 месяца после начала испытаний, для индивидуумов, полностью прошедших испытание, где числа 22, 27, 16 и 20 означают число рецидивов у пациентов соответствующей группы за два года до начала испытаний. Числа 17, 8, 13 и 25 означают число рецидивов у пациентов соответствующей группы в течение двух лет после начала испытаний (после лечения).

На фиг. 5 представлен график для числа рецидивов у пациентов группы В по сравнению с числом рецидивов у пациентов плацебо-группы за периоды 0-12 месяцев и 12-24 месяца после начала лечения; где у пациентов группы В наблюдалось 4 зарегистрированных рецидива, а у пациентов плацебо-группы наблюдалось 10 и 15 зарегистрированных рецидивов за каждый период времени соответственно.

На фиг. 6 представлен график данных для группы С, иллюстрирующий дисперсию и частоту рецидивов за период лечения (рецидив/месяц).

На фиг. 7 представлен график данных для группы В, где указано число рецидивов за каждый 6-месячный период от начала испытаний и до их завершения, причем за два года до начала испытаний было зарегистрировано 27 рецидивов.

На фиг. 8 представлен график данных для группы А, иллюстрирующий дисперсию и частоту рецидивов за период лечения (рецидив/месяц).

На фиг. 9 представлен график данных для группы В, иллюстрирующий дисперсию и частоту рецидивов за период лечения (рецидив/месяц).

На фиг. 10 представлен график данных о рецидивах за каждые шесть месяцев периода лечения на группу. Первый столбец в каждой серии столбцов на группу соответствует числу рецидивов за 0-6 месяцев периода лечения; второй столбец в каждой серии столбцов на группу соответствует числу рецидивов за 7-12 месяцев периода лечения; третий столбец в каждой серии столбцов на группу соответствует числу рецидивов за 13-18 месяцев периода лечения, а четвертый столбец в каждой серии столбцов на группу соответствует числу рецидивов за 19-24 месяцев периода лечения.

На фиг. 11 представлен график данных о частоте рецидивов в год (ARR)×10 в начале испытаний (ARR за 2 года до начала испытаний) по сравнению с ARR за каждые шесть месяцев периода лечения пациентов, полностью прошедших испытание. Первый столбец в каждой серии столбцов соответствует ARR для группы А; второй столбец в каждой серии столбцов соответствует ARR для группы В; третий столбец в каждой серии столбцов соответствует ARR для группы С, а четвертый столбец в каждой серии столбцов соответствует ARR для группы D (плацебо).

На фиг. 12 представлен график данных ARR×10 для группы В по сравнению с плацебо-группой с различными временными "окнами" для пациентов, полностью прошедших испытание. Первый столбец в каждой серии столбцов соответствует группе В.

На фиг. 13 представлен график данных о прогрессировании нетрудоспособности (средние баллы по шкале EDSS в месяц) для пациентов лечебной группы, полностью прошедших испытание. На оси "Прогрессирование нетрудоспособности" самая верхняя линия соответствует группе А (начиная со среднего значения 2,65 и до значения 3,3 по шкале EDSS), ниже идет линия, соответствующая группе В (начиная со среднего значения 2,4 и до значения 2,7 по шкале EDSS), еще ниже идет линия, соответствующая группе D (плацебо) (начиная со среднего значения 2,16 и до значения 3,33 по шкале EDSS), а самая нижняя линия соответствует группе С, начиная со среднего значения 2,11 и до значения 2,72 по шкале EDSS.

На фиг. 14 представлен график оценок непрерывного прогрессирования нетрудоспособности, полученных методом Каплана-Мейера, для пациентов, полностью прошедших испытание.

Самая верхняя линия соответствует плацебо-группе, ниже идет линия, соответствующая группе А, еще ниже идет линия, соответствующая группе С, а самая нижняя линия соответствует группе В, в которой только 10% пациентов обнаруживали нарастающее прогрессирование нетрудоспособности.

На фиг. 15 представлен график суммарных % прогрессирования нетрудоспособности по шкале EDSS, полученных методом Каплана-Мейера, для индивидуумов, полностью прошедших испытание исходя из анализа Каплана-Мейера, в зависимости от времени. Самая верхняя линия соответствует группе D (плацебо), ниже идет линия, соответствующая группе C, еще ниже идет линия, соответствующая группе A, а самая нижняя линия соответствует группе B.

На фиг. 16 представлен график данных для группы D (плацебо), иллюстрирующий дисперсию и частоту рецидивов за период лечения (рецидив/месяц).

Подробное описание изобретения

Хотя настоящее изобретение может быть осуществлено в различных формах, однако при этом подразумевается, что нижеследующее описание некоторых его вариантов приводится лишь в иллюстративных целях и не должно рассматриваться как ограничение изобретения этими вариантами. Заголовки разделов приводятся лишь для удобства описания и никоим образом не должны рассматриваться как ограничение изобретения. Варианты, описанные под любым из заголовков, могут быть объединены с вариантами, описанными под любым другим заголовком.

Определения.

Термин "интерференция" включает активацию, ингибирование, регуляцию, позитивную или негативную регуляцию любого механизма, ответственного за патофизиологический процесс, и/или метаболический путь в процессе воспаления (демиелинизацию), ремиелинизацию, нейропротективное действие, апоптоз, эксайтотоксичность, окислительный стресс, активацию генов, связывание с лигандом мембранного рецептора при РС и других дегенеративных заболеваниях.

Термины "общие стандартные патофизиологические механизмы и/или метаболические пути" означают демиелинизирующие, дегенеративные, аутоиммунные, сердечно-сосудистые, нервные, метаболические и генетические заболевания или расстройства.

Используемые здесь термины "полиненасыщенные жирные кислоты" или "PUFA" или "LCPUFA", если это не оговорено особо, означают любые длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты или их источники, содержащие по меньшей мере 18 атомов углерода на цепь жирных кислот, имеющих две или более углерод-углеродных двойных связей.

Используемые здесь термины "мононенасыщенные жирные кислоты", или "MUFA", или "LCMUFA", если это не оговорено особо, означают любые длинноцепочечные мононенасыщенные жирные кислоты или их источники, содержащие по меньшей мере 18 атомов углерода на цепь жирных кислот, имеющих одну углерод-углеродную двойную связь.

Используемые здесь термины "другие жирные кислоты омега-3", или "другие жирные кислоты омега-3", "другие PUFA", или "другие LCPUFA", если это не оговорено особо, означают любые полиненасыщенные жирные кислоты или их источники, содержащие по меньшей мере 18 атомов углерода на цепь жирных кислот, имеющих две или более углерод-углеродных двойных связей, где первая ненасыщенная двойная связь расположена между третьим и четвертым атомами углерода, если считать от концевой метильной группы цепи жирной кислоты, за исключением EPA и DHA.

Используемые здесь термины "жирные кислоты омега-3" или "n-3" и "ω-3", если это не оговорено особо, означают любую полиненасыщенную жирную кислоту или ее источник, содержащие по меньшей мере 18 атомов углерода на цепь жирных кислот, имеющих две или более углерод-углеродных двойных связей, где первая ненасыщенная двойная связь расположена между третьим и четвертым атомами углерода, если считать от концевой метильной группы цепи жирной кислоты.

Используемые здесь термины "жирные кислоты омега-6" или "n-6" и "ω-6", если это не оговорено особо, означают любую полиненасыщенную жирную кислоту или ее источник, содержащие по меньшей мере 18 атомов углерода на цепь жирных кислот, имеющих две или более углерод-углеродных двойных связей, где первая ненасыщенная двойная связь расположена между шестым и седьмым атомами углерода, если считать от концевой метильной группы цепи жирной кислоты.

Используемые здесь термины "насыщенные жирные кислоты" или "SFA", если это не оговорено особо, означают любую насыщенную жирную кислоту или ее источник, содержащие по меньшей мере 16 атомов углерода на цепь жирных кислот, не имеющих каких-либо углерод-углеродных двойных связей.

Используемые здесь термины "короткоцепочечные жирные кислоты", если это не оговорено особо, означают любые насыщенные, и/или ненасыщенные, и/или полиненасыщенные жирные кислоты или их источники, содержащие менее чем 14 атомов углерода на цепь жирных кислот, не имеющих углерод-углеродных двойных связей или имеющих одну, две или более углерод-углеродных двойных связей.

Используемые здесь термины "изобретение" или "медицинское вмешательство", если это не оговорено особо, означают препараты для предупреждения и лечения РС и/или других дегенеративных и/или аутоиммунных заболеваний или синдромов.

Термин "лечение" охватывает и включает (а) предупреждение заболевания у индивидуума, у которого имеется предрасположенность к развитию такого заболевания, но у которого оно еще не было диагностировано; (б) подавление заболевания, то есть остановку его развития; или (с) ослабление симптомов заболевания, то есть стимуляцию ремиссии, и/или излечение заболевания, и/или устранение его симпто-

мов или улучшение состояния.

Активные агенты, используемые в указанных препаратах.

Эйкозапентаеновая кислота (ЕРА).

ЕРА представляет собой важную пелиненасыщенную жирную кислоту омега-3, которая присутствует в ряде морепродуктов и служит в качестве предшественника семейств простагландина-3 и тромбосана-3, Merck Index, 3562 (13th Ed. 2001). ЕРА также известна как 20:5 (n-3); тимнодоновая кислота; полностью цис-эйкоза-5,8,11,14,17-пентеновая кислота и 5Z,8Z,11Z,14Z,17Z-эйкоза-5,8,11,14,17-пентеновая кислота. ЕРА существует в виде бесцветного масла. В соответствии с настоящим изобретением общая суточная доза ЕРА составляет приблизительно от 500 до 4000 мг. Эту кислоту получают из рыб и микроводорослей либо продуцируют путем синтеза. В некоторых вариантах изобретения ЕРА присутствует в форме перэтерифицированного триглицерина (гTG) в количестве приблизительно 10-30% мас./мас.

Докозагексаеновая кислота (DHA).

DHA представляет собой жирную кислоту омега-3, которая присутствует в рыбьем жире морских рыб и во многих фосфолипидах. Эта кислота встречается в виде прозрачного слегка желтоватого масла, Merck Index, 3432 (13th Ed. 2001). В соответствии с настоящим изобретением общая суточная пероральная доза DHA составляет приблизительно от 1000 до 15000 мг. DHA также известна как цервоновая кислота; полностью цис-докоза-4,7,10,13,16,19-гексаеновая кислота; 22:6 (n-3); или 4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z-докоза-4,7,10,13,16,19-гексаеновая кислота. Рыбий жир океанических рыб, обитающих в холодной воде, богат DHA. Большинство DHA у рыб синтезируется фотосинтетическими и гетеротропными микроводорослями. DHA также получают промышленным путем из микроводорослей (*Cryptocodinium cohnii* и *Schizochyrium*). Она может быть также получена путем синтеза. В некоторых вариантах изобретения DHA присутствует в форме гTG в количестве приблизительно 30-70% мас./мас.

Линолевая кислота (LA).

LA представляет собой эссенциальную жирную кислоту омега-6, которую получают путем экстракции из различных растительных масел, таких как сафлоровое масло. Эта кислота встречается в виде бесцветного или светло-желтого масла. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 414-415 (5th Ed, 2006). В соответствии с настоящим изобретением общая суточная пероральная доза LA составляет приблизительно от 1000 до 12000 мг. LA также известна как цис,цис-9,12-октадекадиеновая кислота. Эта кислота присутствует в липидах клеточных мембран. Она в избытке встречается во многих растительных маслах и составляет больше половины (по массе) семян мака, сафлорового масла, подсолнечного масла, кукурузного масла и масла бурачника. Она может быть также получена синтетически. В некоторых вариантах изобретения содержание LA в этерифицированном триглицериде составляет приблизительно 20-60% мас./мас.

Гамма-линоленовая кислота (GLA).

GLA представляет собой полиненасыщенную жирную кислоту омега-6, выделенную из масла бурачника. В природе она может также присутствовать у рыб, в органах животных, таких как печень, и в семенах некоторых растений. Эта кислота присутствует в виде жидкости. В соответствии с настоящим изобретением общая суточная пероральная доза GLA составляет приблизительно от 1000 до 18000 мг. GLA также известна как гамолеиновая кислота; полностью цис-6,9,12-октадекатриеновая кислота. GLA получают из растительных масел и масел семян, таких как масло эпемеи (*Oenothera biennis*), масло семян черной смородины, масло бурачника и масло семян конопли. GLA также присутствует в больших количествах в семенах пищевой конопли и в спиралевидных палочках цианобактерий. Она может быть также получена синтетически. В некоторых вариантах изобретения содержание GLA в этерифицированном триглицериде составляет приблизительно 30-60% мас./мас.

Другие PUFA омега-3.

Настоящее изобретение может также включать одну или несколько PUFA 18:3, 13:4, 20:4 или 22:5 омега-3, где их общая суточная пероральная доза составляет приблизительно от 100 до 2500 мг.

Мононенасыщенные жирные кислоты (MUFA).

Настоящее изобретение может также включать одну или несколько MUFA 18:1, 20:1, 22:1 или 24:1, где их общая суточная пероральная доза составляет приблизительно от 10 до 3500 мг.

Насыщенные жирные кислоты (SFA).

Настоящее изобретение может также включать одну или несколько SFA 16:0 или 18:0, где их общая суточная пероральная доза составляет приблизительно от 50 до 2000 мг.

Гамма (γ)-токоферол.

γ-Токоферол является жирорастворимым и представляет собой одну из природных форм витамина Е. Он встречается в виде светло-желтого вязкого масла. Merck Index, 9573 (13th Ed. 2001). В соответствии с настоящим изобретением его общая суточная пероральная доза составляет приблизительно от 300 до 3000 мг.

Витамин Е.

Витамин Е, который обычно означает изо-форму альфа-токоферола, представляет собой жирорастворимый витамин, и этот витамин в соответствии с настоящим изобретением вводят перорально в количестве приблизительно от 10 до 800 мг в день.

Витамин А.

Витамин А представляет собой жирорастворимый витамин, известный, главным образом, как витамин А₁ (ретинол) с эмпирической формулой C₂₀H₃₀O, где указанный витамин имеет в своей боковой цепи четыре сопряженных двойных связи в трансориентации. Remington: The Science and Practice of Pharmacy at 1799 (20th Ed. 2000). Этот витамин получают в виде сольватированных кристаллов из полярных растворителей, таких как метанол или этилформиат. Merck Index, 10073 (13th Ed. 2001). Альфа-каротин (α-каротин) представляет собой предшественник витамина А. Наилучшими источниками обоих α- и β-изомеров являются морковь, пальмовое масло и зеленые листья растений различных видов. α-Каротин присутствует в маточных растворах, полученных после кристаллизации β-каротина. Он присутствует в виде темно-пурпурных кристаллических призм. Merck Index, 1865 (13th Ed. 2001). В соответствии с настоящим изобретением его общая суточная пероральная доза составляет приблизительно от 0,1 до 5 мг.

Другими ингредиентами могут быть фосфолипиды, серин, инозит, холин, этаноламин, аскорбиновая кислота, мелатонин, тестостерон, α-, β- и γ-токотриенолы, микроэлементы и антиоксиданты, такие как селен, экстракты гинко (Ginko biloba), кофермент Q10, другие PUFA, другие MUFA, альфа-линоленовая кислота (LNA), витамин D, витамин С и альфа-липовая кислота.

Настоящее изобретение также включает метаболиты вышеуказанных соединений. Так, например, указанные препараты могут включать метаболиты LA для PUFA омега-6 и LNA (альфа-линоленовой кислоты). В другом примере указанные препараты могут включать эффективное количество метаболитов LA, выбранных из группы, состоящей из GLA, DGLA (дигомо-гамма-линоленовой кислоты) и эссенциальной жирной кислоты 22:4n-6 и 22:5n-6, и/или эффективное количество метаболитов альфа-линоленовой кислоты, выбранной из группы, состоящей из эссенциальных жирных кислот 18:4n-3, 20:4n-3, 20:5n-3, 22:5n-3 и 22:6n-3.

Общее описание препаратов и их применения.

Неожиданно было обнаружено, что использование комбинации вышеуказанных ингредиентов позволяет осуществлять синергическую регуляцию, модуляцию, стимуляцию и/или запуск метаболических путей, приводящих к снижению степени демиелинизации, к стимуляции ремиелинизации и нейропротективного действия при РС в результате вырабатывания статистически значимого позитивного влияния на общие патологические симптомы РС, такого как (а) снижение числа рецидивов в год (ARR); (b) снижение частоты рецидивов; (c) замедление прогрессирования нетрудоспособности (снижение вероятности увеличения баллов по расширенной шкале оценок статуса нетрудоспособности (EDSS) на один пункт); и (d) снижение вероятности развития новых или обширных поражений Т-2 в головном мозге в соответствии с анализами, проводимыми методами магнитно-резонансной томографии (МРТ), без каких-либо серьезных побочных эффектов. Одной из целей настоящего изобретения является улучшение физического состояния пациентов, которые страдают нейродегенеративным аутоиммунным заболеванием и у которых наблюдается прогрессирующее развитие нетрудоспособности, а следовательно и ухудшение качества жизни.

Не претендуя на какую-либо конкретную теорию, авторы лишь отмечают, что EPA/DHA омега-3 и линолевая кислота омега-6 (LA)/гамма-линоленовая кислота омега-6 (GLA), очевидно, участвуют почти во всех известных метаболических путях и в модуляции этих путей в патофизиологическом репертуаре симптомов РС. Так, например, PUFA омега-3 и омега-6 могут ингибировать продуцирование провоспалительных цитокинов. Пролиферация Т-клеток может быть снижена путем добавления PUFA омега-6 или омега-3. DHA может предотвращать созревание дендритных клеток, стимуляцию и дифференцировку Т-клеток (участвующих в аутоиммунной реакции при РС) и Т-клеточный апоптоз. Обильное потребление DHA и EPA с пищей может снижать уровень экспрессии генов, ассоциированных с провоспалительными и атерогенными реакциями. EPA и DHA обладают нейропротективным действием в головном мозге пожилых людей и представляют собой эндогенные лиганды рецепторов ретиноида X (RXR) и рецептора, активируемого пролифератором пероксисомы (PPAR), а также они могут предотвращать возрастное снижение уровней ядерных рецепторов и усиливать нейрогенез. In vitro было обнаружено, что PUFA омега-3 предотвращают аккумуляцию Ca²⁺ в нейронах, который может запускать каскад деструктивных клеточных реакций, что будет приводить к поражению и гибели нейронов. DHA обладает нейропротективным действием, направленным против эксайтотоксичности, воспаления и окислительного стресса, которые являются основными составляющими патогенных механизмов. Дифференцировка предшественников в зрелые миелинообразующие олигодендроциты сопровождается интенсивным образованием новых клеточных мембран олигодендроцитов с последующей реинсуляцией демиелинизированных аксонов, и PUFA может поддерживать такой процесс. Не претендуя на какую-либо конкретную теорию, авторы лишь отмечают, что препарат, содержащий EPA/DHA/LA/GLA, может регулировать и/или даже приостанавливать процесс так называемого "стресса" эндоплазматического ретикула ("стресса" ЭР), который, вероятно, ответствен за апоптоз и нейродегенерацию нейронов и олигодендроцитов и участвует в таких процессах.

Витамин Е (называемый альфа-токоферолом) и гамма-токоферол активно участвуют в акцептировании радикалов, причем гамма-токоферол очень активно захватывает радикалы оксида азота. Витамин

Е и гамма-токоферол также обладают не-антиоксидантными свойствами, включая модуляцию передачи клеточных сигналов, регуляцию транскрипции генов (то есть генов, участвующих в модуляции внеклеточных белков, и генов, ассоциированных с адгезией и воспалением), модуляцию иммунной функции и индуцирование апоптоза.

Препараты согласно изобретению могут быть использованы для лечения и/или предупреждения именно ЕС, но они могут быть также использованы для лечения других нейродегенеративных и/или аутоиммунных заболеваний и синдромов. Эти препараты могут быть также эффективными при лечении заболеваний, связанных с поражениями спинного мозга.

Помимо РС многие дегенеративные аутоиммунные синдромы по своей сути имеют общие ответственные за дисфункцию механизмы и/или метаболические пути, которые могут быть результатом одного и того же события. В общих чертах, такими событиями являются общие механизмы, ответственные за дисфункцию, и/или метаболические пути, ответственные за дисфункцию иммунной системы, воспаление, демиелинизацию, усиленный апоптоз, неконтролируемый дегенеративный окислительный стресс, инактивацию или функциональную неспособность к ремиелинизации и нейропротективному действию. В соответствии с этим настоящее изобретение может быть также использовано для лечения таких заболеваний. Некоторые из этих наиболее распространенных параметров, ответственных за патогенез всех указанных заболеваний, основаны на специфических метаболических путях, которые являются общими для всех указанных процессов. Так, например, фосфолипиды являются главными компонентами мембран нервных клеток. В мембранах нервных клеток центральный атом углерода фосфолипидов, известный как Sn2, обычно присоединен к длинноцепочечной полиненасыщенной жирной кислоте (LCPUFA), такой как DHA, арахидоновая кислота (AA), а иногда и EPA. LCPUFA представляют собой жирные кислоты, содержащие 18-26 атомов углерода с тремя или более двойными связями. При активации нервных клеток возрастает активность группы ферментов, известных как фосфолипаза A2 (PLA2). PLA2 высвобождает LCPUFA из положения Sn2, и при этом также высвобождается одна молекула, известная как лизофосфолипид (LyPL) (деацилированный фосфолипид без жирной кислоты, присоединенный в положении Sn2 (или в положении Sn1) глицеринового остова). Лизофосфолипид может играть определенную роль в поддержании воспалительного процесса, что обусловлено активацией транскрипции генов, кодирующих молекулы клеточной адгезии, цитокины и факторы роста. Обе эти молекулы представляют собой в высокой степени активные агенты, участвующие в передаче клеточного сигнала, и могут изменять клеточную функцию по многим различным механизмам. Кроме того, LCPUFA может превращаться в молекулы, имеющие непродолжительное время полужизни, такие как простагландины, лейкотриены и гидроксикислоты, которые регулируют функцию нейронов, а также рост и развитие клеток.

Для нормального функционирования клеток важно, чтобы такая активация была временной и прекращалась после удаления LCPUFA и LyPL. Если по некоторым причинам такая цель не может быть достигнута, то данный процесс будет приводить к разрушению мембраны, что обусловлено деструктивным действием LyPL. Кроме того, свободная LCPUFA легко окисляется с образованием в высокой степени активных свободных радикалов, которые могут вызывать серьезные поражения нейронов и клеток. Существует высокая вероятность того, что такие поражения мембран представляют собой главную патологическую основу для развития многих нейродегенеративных расстройств, включая рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, другие синдромы деменции, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона и т. п.

Процессы передачи сигнала, в которых участвуют LCPUFA и LyPL, прекращаются, главным образом, тогда, когда LCPUFA связывается с коферментом А (CoA) при участии группы ферментов, известных как ацил-CoA-синтетазы. Производные LCPUFA-CoA затем связываются с LyPL при участии группы ферментов, известных как ацил-CoA:лизофосфолипид-ацилтрансферазы. Такая последовательность реакций приводит к удалению LCPUFA и LyPL из нервных клеток, и события, запускаемые передачей сигнала, завершаются, что подготавливает нейрон для воздействия следующего раздражителя.

При нейродегенеративных состояниях наблюдается неконтролируемая активация разлагающих мембрану ферментов, таких как фосфолипазы, при этом происходит усиленное образование свободных радикалов, ассоциированных с окислением LCPUFA и разрушением мембраны под действием LyPL. Разрушение мембраны, ассоциированное с избыточной фосфолипазной активностью, хорошо описано в разделах, относящихся к рассеянному склерозу, болезни Альцгеймера и другим видам деменции, а также к болезни Паркинсона, эпилепсии, болезни Гентингтона и т. п.

Поэтому во всех этих случаях наблюдается некоторое увеличение фосфолипазной активности и активности передачи сигнала, которое не может быть устранено по обычному механизму. Поэтому тот факт, что EPA-богатые соединения могут давать благоприятный эффект при лечении психических расстройств, может быть до некоторой степени объяснен, поскольку известно, что EPA ингибирует фосфолипазу A2, главным образом, посредством конкурентного ингибирования AA. По сравнению с AA EPA имеет необычно высокую аффинность по отношению к специфическому ферменту человеческого головного мозга. Это означает, что EPA по сравнению с другими LCPUFA легче вступает в цикл реакций, образует производное EPA-CoA, связывается с LyPL и останавливает этот процесс, что приводит к подавлению активности свободного LyPL. Очевидно, что EPA будет более эффективно, чем LCPUFA, блокировать активацию после ее запуска. Поскольку EPA конкурирует с AA за включение фосфолипидов в

положение Sn2, то EPA также способствует снижению уровня включения AA в это положение. Сама EPA представляет собой LCPUFA, которая может быть превращена в нужные протективные соединения, такие как простагландин PGI 3 и простагландин PGE 3, представляющие собой противовоспалительные молекулы. Очевидно, что соединения, происходящие от EPA, являются гораздо более безопасными, чем эквивалентные соединения, происходящие от AA. Поэтому замена AA на EPA, вероятно, будет особенно эффективной при лечении всех описанных выше нейродегенеративных расстройств, где указанное поражение, по меньшей мере, частично обусловлено действием сверхактивных фосфолипаз, высвобождающих AA, которая затем может превращаться в провоспалительные соединения.

Как ранее обсуждалось авторами, многие специалисты высказывали предположение, что широкий ряд нервных, (нейро)дегенеративных, психических и аутоиммунных заболеваний/расстройств, включая болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и другие деменции, развиваются по общим патогенным механизмам, основными признаками которых являются окислительное поражение мембран, окислительный стресс и активация фосфолипаз. Различия между этими заболеваниями зависят от природы белков и области наибольшего поражения нейронов, однако, общие процессы развития этих заболеваний являются аналогичными. Некоторыми из предполагаемых терапевтических средств являются ингибиторы высвобождения глутамата и акцепторы радикалов. Однако, до сих пор не обсуждался препарат, который включал бы сильные антиоксиданты вместе с главными структурными элементами мембран и агенты, регулирующие родственные механизмы, дающие одновременный и синергический терапевтический эффект. Настоящее изобретение позволяет воздействовать на все эти механизмы, которые являются общими для указанных заболеваний. Настоящее изобретение позволяет осуществлять одновременное и синергическое воздействие и репарацию мембран, а также ингибировать фосфолипазы и усиливать антиоксидантную защиту. Препарат настоящего изобретения может быть использован в качестве адъюванта для уже существующих стандартных лекарственных средств, применяемых для лечения этих заболеваний и синдромов.

Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что в основе некоторых патологий, вызывающих психические и нервные расстройства, лежат не уровни нейромедиаторов или рецепторов, а уровни пострецепторной передачи сигнала. На основе механизма действия стандартных лекарственных средств для лечения РС авторы настоящего изобретения пришли к заключению, что побочные эффекты, такие как депрессия у пациентов, принимающих такие лекарственные средства, могут быть результатами пострецепторной передачи сигнала. Препарат согласно изобретению содержит специфические молекулы (например, EPA и DHA, которые представляют собой активные молекулы с повышенной аффинностью к ферменту головного мозга, такие как EPA, обладающие аффинностью к ферменту FACL-4 человеческого головного мозга, и которые ассоциируются с психопатологическими расстройствами, такими как депрессия), и эти молекулы могут непосредственно влиять на процесс развития депрессии и/или других побочных эффектов, связанных с приемом лекарственных средств, и, возможно, останавливать этот процесс.

При указанных конкретных синдромах, а в частности РС, развиваются психопатологические процессы, которые имеют общие признаки. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, авторы лишь отмечают, что указанным общим признаком, вероятно, является наличие или отсутствие LCPUFA. Было показано, что конкретная LCPUFA может отсутствовать, и было также показано, что та же самая LCPUFA способна тем или иным путем оказывать динамическое, позитивное или негативное воздействие на все пути, участвующие в этих процессах. Иногда одни и те же LCPUFA действуют как ингибиторы или активаторы ферментов, усилители сигналов, лиганды рецепторов, активаторы генов, промежуточные соединения метаболических путей, нейропротективные агенты, структурные элементы мембран, основные компоненты миелина и антиоксиданты, участвующие в механизмах апоптоза и эксцитотоксичности. Кроме того, те же самые LCPUFA, которые являются ключевыми липидными компонентами мембран, присутствуют в крайне низких количествах по сравнению с компонентами физиологических оболочек у этих пациентов. В соответствии с этим настоящее изобретение ставит своей целью получение препарата, обладающего одновременным и синергическим действием, для эффективного лечения заболевания.

В настоящем изобретении может быть использована переэтерифицированная форма указанных молекул. Термин "переэтерифицированный" используется для продуктов, приготовленных из рыбьего жира (FBO), где триглицерид (TG) был превращен в этиловые эфиры, а затем подвергнут молекулярной перегонке для удаления короткоцепочечных и насыщенных жирных кислот с высоким содержанием EPA и DHA. Затем этиловые сложные эфиры подвергают повторному ферментативному превращению в глицериды. Методика ферментативной переэтерификации хорошо известна специалистам. При этом предпочтительно, чтобы короткая цепь и избыточное количество SFA были удалены, поскольку они могут оказывать негативное влияние на метаболические пути и/или механизмы, которые должны быть нормализованы с использованием агентов согласно изобретению. Вообще говоря, негативное влияние может наблюдаться во всех участках действия этих механизмов. Доступность такой короткой цепи и присутствие избыточных количеств SFA также негативно влияют на нормализацию уже не-физиологического содержания клеточных мембран у пациентов, а в частности у пациентов, страдающих РС и/или другими нейродегенеративными и/или аутоиммунными заболеваниями или расстройствами. Использование этих

специфических молекул типа гTG гарантирует достижение высокой активности и относительной стабильности продукта. Методика ферментативной переэтерификации хорошо известна специалистам.

В соответствии с одним из вариантов изобретения авторами настоящего изобретения было неожиданно обнаружено, что лечение с использованием препарата, содержащего EPA, DHA в виде переэтерифицированных триглицеридов (гTG) вместе с другими жирными кислотами омега-3 в виде гTG-структуры, LA в виде TG, GLA и вместе с MUFA и SFA в виде TG-структуры, а также гамма-токоферол, витамин А и витамин Е, и агенты согласно изобретению, давало статистически значимые положительные результаты по всем параметрам обследования пациентов с РС.

Неожиданно было обнаружено, что препарат согласно изобретению может поддерживать состояние пациентов, которые получали стандартные препараты первого ряда (интерфероны, ацетат глатирамера), в фазе периодической ремиссии (RR) в течение гораздо более длительного периода времени, чем это наблюдалось в случае применения только стандартного лечения, которое хотя и приводило к замедлению прогрессирования заболевания, но осуществлялось с использованием гораздо более токсичных лекарственных средств второго ряда. Отсюда следует, что настоящее изобретение может внести ценный вклад в разработку способа лечения таких пациентов и улучшения качества их жизни.

Таким образом, настоящее изобретение относится к препаратам, которые могут быть использованы для предупреждения и/или лечения РС, для лечения любого нейродегенеративного заболевания или предупреждения риска развития любого нейродегенеративного заболевания; для лечения любого психического заболевания или предупреждения риска развития любого психического заболевания; для лечения любого другого дегенеративного заболевания или предупреждения риска развития любого дегенеративного заболевания; для лечения любого аутоиммунного заболевания или предупреждения риска развития любого аутоиммунного заболевания; для лечения любого иммуноопосредованного воспаления или предупреждения риска развития любого иммуноопосредованного воспаления; для лечения любого воспаления или предупреждения риска развития любого воспаления; для лечения любого сердечно-сосудистого заболевания или предупреждения риска развития любого сердечно-сосудистого заболевания и для лечения эпилептогенеза и эпилепсии или предупреждения риска развития эпилептогенеза или эпилепсии. В одном из вариантов пероральный жидкий препарат согласно изобретению содержит следующие фракции:

фракцию (а), содержащую длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты омега-3 (LCPUFA);

фракцию (b), содержащую LCPUFA омега-6, где указанная фракция содержит 3-4 (или более) различных молекул MUFA, выбранных из группы LCMUFA, имеющих цепь, состоящую не более чем из 24 атомов углерода и не менее чем из 18 атомов углерода, и где указанная фракция содержит по меньшей мере 1-2 различных молекул насыщенных жирных кислот (SFA), выбранных из группы, состоящей из длинноцепочечных жирных кислот, имеющих цепь, состоящую не более чем из 20 атомов углерода и не менее чем из 16 атомов углерода;

фракцию (с), содержащую гамма-токоферол; и

фракцию (d), содержащую антиоксидант.

Как будет описано ниже, препаратом согласно изобретению может быть фармацевтический продукт, питательный продукт, терапевтический препарат, функциональный продукт, клинически ценный продукт, лечебное питание или диетическое питание. Препараты согласно изобретению могут быть изготовлены в форме жидкости, порошка, брикета, продукта, приготовленного на пару, десерта, концентрата, пасты, соуса, геля, эмульсии, таблетки, мягкой гелевой капсулы, твердой желатиновой капсулы, капсулы другого типа или другой лекарственной формы, обеспечивающих суточную дозу биологически активных компонентов и вводимых в разовой дозе или в дробных дозах. Эти соединения могут быть также введены парентерально либо они могут быть изготовлены в виде различных масел, эмульсий или дисперсий, вводимых внутривенно, внутривентриально, внутримышечно или подкожно. Эти продукты могут быть упакованы известными методами, обычно применяемыми для поддержания стабильности продукта в течение его срока действия и для удобства его применения или введения.

Введение препаратов согласно изобретению осуществляют для лечения и предупреждения РС; для лечения любого нейродегенеративного заболевания или предупреждения риска развития любого нейродегенеративного заболевания; для лечения любого психического заболевания или предупреждения риска развития любого психического заболевания; для лечения любого другого дегенеративного заболевания или предупреждения риска развития любого дегенеративного заболевания; для лечения любого аутоиммунного заболевания или предупреждения риска развития любого аутоиммунного заболевания; для лечения любого иммуноопосредованного воспаления или предупреждения риска развития любого иммуноопосредованного воспаления; для лечения любого воспаления или предупреждения риска развития любого воспаления; для лечения любого сердечно-сосудистого заболевания или предупреждения риска развития любого сердечно-сосудистого заболевания и для лечения эпилептогенеза или эпилепсии или предупреждения риска развития эпилептогенеза или эпилепсии. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, авторы настоящего изобретения отмечают, что препарат согласно изобретению позволяет осуществлять одновременное блокирование механизмов, участвующих в патогенезе РС, и активацию родст-

венных механизмов, участвующих в предотвращении, нормализации, восстановлении, ремиелинизации, дегенерации и нейрозащите тканей при РС. В частности, механизмами, участвующими в патогенезе указанного заболевания, являются иммуноопосредованное воспаление, демиелинизация, окислительный стресс, эксайтотоксичность, дегенерация, ремиелинизация и нейрозащита.

Фракция (а) включает длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, а предпочтительно жирные кислоты омега-3.

Фракция (b) включает длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, например жирные кислоты омега-6. Другими жирными кислотами, которые могут присутствовать, являются MUFA и SFA.

Смесь длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (LCPUFA) омега-3 (EPA и DHA) и омега-6 (LA и GLA) может быть включена в отношении LCPUFA омега-3:LCPUFA омега-6, составляющем приблизительно 1:1 мас./мас.

Один из вариантов включает LCPUFA омега-3 в виде смеси LCPUFA омега-3 EPA и DHA вместе с другой LCPUFA омега-3. Другой вариант включает жирную кислоту омега-6 (LA и GLA) со смесью MUFA и SFA.

Предпочтительные результаты лечения могут быть получены в том случае, если DHA и EPA были включены в отношении DHA:EPA, составляющем приблизительно 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 2:1, 3:1, 4:1 или 5:1 мас./мас. Кроме того, другими LCPUFA омега-3, которые могут присутствовать, являются молекулы 18:3 (альфа-линоленовая кислота), 18:4 (стеарионовая кислота), 20:4 (эйкозатетраеновая кислота), 22:5 (докозапентаеновая кислота) и другие молекулы LCPUFA омега-3.

В одном из вариантов изобретения LCPUFA омега-6 представляют собой линолевую кислоту (LA) и гамма-линоленовую кислоту (GLA). Предпочтительные результаты могут быть достигнуты в том случае, если LA и GLA были включены в отношении LA:GLA приблизительно 3:1, 2:1, 1:1 мас./мас. Другими жирными кислотами, которые могут присутствовать, являются MUFA, 18:1 (олеиновая кислота), 20:1 (эйкозеновая кислота), 22:1 (докозеновая кислота) и 24:1 (тетракозеновая кислота) и SFA, 16:0 (пальмитиновая кислота) и 18:0 (стеариновая кислота).

В одном из вариантов изобретения LA и GLA в композиции жирных кислот присутствуют в отношении LA:GLA, составляющем приблизительно 1:1-5:1 мас./мас. В другом варианте изобретения отношение LA:GLA в композиции жирных кислот составляет приблизительно 1:1-3:1 мас./мас.

В другом конкретном варианте изобретения LCPUFA омега-3, а именно DHA, EPA и другие жирные кислоты омега-3, состоят из комбинации EPA, DHA и других жирных кислот омега-3 в смеси структурных форм переэтерифицированного триглицерида (минимальное количество 60%), диглицерида (приблизительно 33%), моноглицерида (приблизительно 2%), а также структурной формы этилового эфира (приблизительно 2%). Все глицеридные фракции содержат EPA, DHA и другие жирные кислоты омега-3. Предпочтительные результаты могут быть получены в том случае, если препарат согласно изобретению состоит из EPA, DHA и других жирных кислот омега-3 в виде по меньшей мере 60% переэтерифицированного триглицерина.

Предпочтительные результаты могут быть получены в том случае, если LCPUFA омега-3 присутствует в виде переэтерифицированного триглицерина (rTG), где не менее чем 80% rTG содержит DHA и EPA, предпочтительно в пределах по меньшей мере приблизительно 80-96%, полученных в результате переэтерификации триглицеридов LCPUFA рыбьего жира (FBO). Предпочтительные результаты могут быть получены в том случае, если общее количество других жирных кислот омега-3, полученных в виде rTG, составляет приблизительно не менее 4-20%.

В одном из вариантов изобретения содержание EPA в rTG составляет приблизительно 8% (приблизительно 72 мг/г фракции (а))-26% (234 мг/г фракции (а)), или содержание EPA в rTG составляет приблизительно 17% (153 мг/г фракции (а)). Предпочтительное содержание DHA в rTG составляет приблизительно 24% (216 мг/г фракции (а))-78% (702 мг/г фракции (а)), более предпочтительно приблизительно 50% (459 мг/г фракции (а)). В соответствии с этим вариантом могут присутствовать и другие LCPUFA, и наилучшие результаты могут быть получены в том случае, если не менее чем 2, 3 или 4 молекулы LCPUFA омега-3, 18:3 (альфа-линоленовая кислота), 18:4 (стеарионовая кислота), 20:4 (эйкозатетраеновая кислота), 22:5 (докозапентаеновая кислота), занимают свободное(ые) положение(положения) Sn на переэтерифицированном триглицерине, содержащем EPA и DHA.

Предпочтительно, чтобы общее содержание LCPUFA омега-3 (EPA+DHA+другая омега-3) в rTG составляло приблизительно 60-85% (предпочтительно 66%, минимум 600 мг/г фракции (а)).

Предпочтительные результаты могут быть получены в том случае, если процесс ферментативной переэтерификации представляет собой метод переэтерификации под действием EPA и DHA, рандомизированно расположенных на глицерине, а именно приблизительно 33% EPA и DHA в положении Sn1, 33% EPA и DHA в положении Sn2 и 33% EPA и DHA в положении Sn3.

В конкретном варианте изобретения LCPUFA омега-3 могут быть природными или химически синтезированными в форме этиловых эфиров, свободных жирных кислот, моно-, ди- и триглицеридов, фосфолипидов, амидов или солей жирных кислот в виде свободных молекул, отдельно добавленных или включенных в процессе добавления специфического жира морепродуктов или химически синтезированного масла с содержанием молекулярных компонентов в указанных пределах и с указанной молекуляр-

ной структурой.

Предпочтительные результаты могут быть получены в случае, если LCPUFA омега-6 присутствует в форме этерифицированного триглицерида (TG), где содержание LA и GLA составляет не менее чем 30-70% TG или приблизительно 55-65%. Приблизительно 20-60% TG должны содержать LA в положении Sn1 или Sn3 в количестве предпочтительно по меньшей мере 35%. Приблизительно 20-60% TG должны содержать GLA в положении Sn2 в количестве предпочтительно по меньшей мере 40%. Предпочтительные результаты могут быть получены в случае, если общее содержание LA в TG составляет 20-45% (200-450 мг/г фракции (b)) предпочтительно по меньшей мере 35-42% (350-420 мг/г фракции (b)), а более предпочтительно 380 мг/г фракции (b), общее содержание GLA в TG составляет 15-40% (150-400 мг/г фракции (b)), предпочтительно по меньшей мере 15-22% (150-220 мг/г фракции (b)), а более предпочтительно 180 мг/г. Могут быть использованы и другие MUFA, и наилучшие результаты могут быть получены в том случае, если не менее чем 2, 3 или 4 различных молекул MUFA, выбранных из группы молекул MUFA 18:1 (олеиновая кислота), 20:1 (эйкозеновая кислота), 22:1 (докозеновая кислота), 24:1 (тетракозеновая кислота) и молекул SFA 16:0 (пальмитиновая кислота), 28:0 (стеариновая кислота), занимают свободное(ые) положение(я) Sn на TG.

В других вариантах изобретения предпочтительные результаты могут быть получены в том случае, если содержание MUFA в TG составляет 10-30%, где олеиновая кислота предпочтительно составляет по меньшей мере 14-20%. Превосходные результаты могут быть получены в том случае, если содержание других MUFA (эйкозеновой кислоты, докозеновой кислоты, тетракозеновой кислоты) составляет приблизительно 3-15%, а наиболее предпочтительно 5-10%; а смесь SFA содержит 4-16% пальмитиновой кислоты и 1-10% стеариновой кислоты, а наиболее предпочтительно 8-12% пальмитиновой кислоты и 2-5% стеариновой кислоты.

В одном из вариантов изобретения суточная пероральная доза смеси EPA+DHA+LA+GLA составляет приблизительно 3000-22000 мг. В другом варианте изобретения указанная доза составляет 12000 мг в день и содержит приблизительно 4650 мг DHA, приблизительно 1650 мг EPA, приблизительно 2000 мг GLA и 3850 мг LA.

В другом варианте изобретения суточная доза смеси других LCPUFA омега-3 в отношениях 18:3, 18:4, 20:4, 22:5 составляет приблизительно 300-2400 мг или приблизительно 600-1000 мг. Однако, отношение общего количества LCPUFA 18:3, 18:4, 20:4, 22:5 к общему количеству EPA+DHA+LA+GLA должно составлять более чем 0,04 мас./мас., но не более чем 0,10 мас./мас. Предпочтительные результаты могут быть получены в том случае, если это количество составляет приблизительно 0,06 мас./мас.

Суточная доза смеси молекул MUFA в отношениях 18:1, 20:1, 22:1, 24:1 составляет приблизительно 1500-3500 мг или приблизительно 2500 мг, где доза 18:1 (олеиновая кислота) составляет приблизительно 1300 мг, а остальная смесь MUFA (20:1, 22:1, 24:1) составляет приблизительно 500 мг.

Суточная доза смеси молекул SFA в отношениях 16:0, 18:0 составляет приблизительно 500-2000 мг или приблизительно 1300 мг, где доза 16:0 составляет приблизительно 650-1000 мг, а доза 18:0 составляет приблизительно 150-450 мг. Однако, отношение общего количества MUFA к SFA должно составлять более чем 1,0 мас./мас.

Отношение общего количества MUFA 18:1, 20:1, 22:1, 24:1 к общему количеству EPA+DHA+LA+GLA должно составлять не более чем 0,20 мас./мас., а отношение SFA 16:0, 18:0 к общему количеству EPA+DHA+LA+GLA должно составлять не более чем 0,10 мас./мас.

LCPUFA, MUFA и SFA омега-6 могут быть природными или химически синтезированными в форме этиловых эфиров, свободных жирных кислот, моно-, ди- и триглицеридов, амидов, фосфолипидов или солей жирных кислот в виде свободных молекул, отдельно добавленных или включенных в процессе добавления любого растительного масла или химически синтезированного масла с содержанием молекулярных компонентов в указанных пределах и с указанной молекулярной структурой.

Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, авторы лишь отмечают, что функция фракций (a) и (b) заключается в доставке индивидууму высокой дозы омега-3 и омега-6 (приблизительно в отношении 1:1 мас./мас.), значительно превышающей обычную суточную дозу PUFA, которую население всех стран обычно употребляет с пищей. Одной из целей изобретения является сбалансирование потребления индивидуумами PUFA и всех других жирных кислот омега-3 и омега-6, ежедневно потребляемых приблизительно в отношении 1:1 мас./мас. Такое потребление будет обеспечивать у индивидуума нормализацию и адаптацию рекомендованного ежедневного приема жирных кислот омега-3:омега-6 в отношении приблизительно 1:1 мас./мас., независимо от обычного суточного потребления этих жирных кислот индивидуумами с обычной пищей (в отношении омега-3 и/или омега-6). Так, например, в настоящее время в промышленно развитых странах, а в частности в США, относительное потребление жирных кислот омега-3:омега-6 значительно превышает обычное отношение и составляет 1:15 мас./мас. Нормализация режима питания будет приводить к нормализации содержания этих конкретных LCPUFA в клеточных мембранах, а в частности в представляющих интерес клетках, у индивидуумов с РС, и в то же самое время будет влиять на все механизмы, ответственные за РС, и способствовать его излечению. Состав жирных кислот в фосфолипидах определяет биофизические (и функциональные) свойства мембран (например, текучесть мембраны, транспорт и т. п.) и играет важную роль в поддержании общей целостности

клеток и во внутри- и межклеточных взаимодействиях (в передаче сигнала).

LCPUFA омега-3 и омега-6 играют фундаментальную синергическую роль в родственных механизмах и в биологических путях, ответственных за патофизиологию РС, а именно в воспалении, демиелинизации, эксайтотоксичности, дегенерации, апоптозе, нейропротективном действии и в ремиелинизации. В общих чертах, жирные кислоты могут влиять на функцию лейкоцитов по различным механизмам их действия, таким как (a) активация путей внутриклеточной передачи сигнала; (b) активация белков, связанных с липидным остовом; (c) связывание с ловушкоподобными рецепторами (TLR); (d) регуляция экспрессии гена; (e) активация факторов транскрипции; (f) индуцирование гибели клеток; (g) продуцирование эйкозаноидов; (h) продуцирование молекул активного кислорода (ROS) и (i) продуцирование молекул активного азота (RNS). PUFA могут также ингибировать продуцирование некоторых металлопротеиназ матрикса (MMP), которые могут приводить к нарушению функционирования гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), обычно защищающего нейроны головного мозга.

Жирные кислоты EPA и DHA омега-3, которые обладают нейропротективным действием, представляют собой эндогенные лиганды рецептора ретинола X (RXR) и рецепторов, активированных пероксисомой (PPAR), и активируют RXR-гамма, которые представляют собой позитивные регуляторы дифференцировки и ремиелинизации клеток-предшественников эндогенных олигодендроцитов. Добавление DHA может также приводить к экспрессии рецептора под действием любых дополнительных механизмов, которые могут лежать в основе нейропротективного и ремиелинизирующего действия жирных кислот омега-3 и/или позитивного воздействия EPA/DHA на механизмы нейрозащиты и/или ремиелинизации и/или метаболические пути.

LCPUFA омега-3 может участвовать в механизме нейрозащиты, а также в механизмах регуляции окислительного стресса, воспалительной реакции, выживании нейронов и олигодендроцитов и в восстановлении функции аксонов после их поражения. При добавлении DHA уровни перокисления липидов, окисления белков и окисления РНК/ДНК значительно снижаются. В таком случае для повышения количества DHA и/или EPA необходимо присутствие молекул-антиоксидантов, таких как витамин А, витамин Е и гамма-токоферол, в целях предотвращения перокисления PUFA, которые в избытке присутствуют в мембранах. Индуцирование циклооксигеназы COX-2 в присутствии LCPUFA омега-3 приводит к ингибированию продуцирования воспалительных цитокинов, хемокинов и адгезивных молекул. В результате этого рекрутинг макрофагов снижается, а выживаемость нейронов и олигодендроцитов значительно повышается.

LCPUFA также индуцирует и ускоряет миелиногенез, что является еще одной причиной, по которой следует использовать LCPUFA для терапевтического лечения демиелинизирующих заболеваний. LCPUFA изменяют функцию олигодендроцитов в результате благоприятного влияния состава и поляризации их мембран на фосфорилирование белка, а именно основного белка миелина, под действием PUFA омега-6 в олигодендроцитах, то есть такое воздействие является важным событием в миелинизации. LCPUFA активирует продуцирование соответствующих уровней мРНК специфических миелиновых белков олигодендроцитов, участвующих в ремиелинизации. Уровни мРНК протеолипидного белка, основного белка миелина и миелинового белка олигодендроцитов будут увеличиваться почти во всех областях головного мозга. Кроме того, LCPUFA также способствует увеличению уровней протеин-CNP азы, участвующей в миелинизации белка.

Повышенное количество DHA необходимо для нормализации количества патогенных нейронов, которые обычно состоят в основном из DHA LCPUFA. В результате этого большое количество вводимой DHA, которая используется для достижения такого действия (высокое содержание альфа-линоленовой кислоты (LNA)), будет приводить к увеличению уровня LNA, но не к увеличению содержания DHA, в головном мозге крыс-сосунков. Таким образом, если требуется увеличение DHA в головном мозге, то необходимо вводить саму DHA, а не LNA. Поэтому не следует использовать LNA в качестве основного компонента препарата согласно изобретению. Кроме того, некоторое количество вводимой DHA может представлять собой источник EPA, которая также продуцируется по механизму ретроконверсии, и это является другим аргументом в пользу предпочтительного использования DHA, а не EPA.

Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, авторы лишь отмечают, что функция и роль дополнительно добавляемых LCPUFA, MUFA и SFA, помимо EPA, DHA, LA и GLA фракций (a) и (b), заключается в обеспечении прямого источника фосфолипидов нейронов, реконструирования миелина, ремиелинизации и нейрозащиты, поскольку они представляют собой структурные элементы любого нового физиологического миелина, а также других клеточных мембран. Фракция этих молекул может также частично использоваться как источник энергии, необходимый для нормального образования и нормального функционирования клеток. Бислои клеточных мембран не могут состоять исключительно из PUFA и не могут быть образованы только PUFA, поскольку эти клеточные мембраны могут приобретать аномально высокую текучесть, и клетки могут подвергаться метаболическому "взрыву" в результате насыщения цепей PUFA и их структурной конформации в бислое. Ограниченное количество SFA и отношение MUFA и PUFA будет уравнивать физиологический состав только что образованных биомембран, доступного холестерина и структурных белков. Обычными SFA, содержащимися в нормальных биомембранах как часть фосфолипидов, являются стеариновая кислота и пальмитиновая кислота (одна из двух

жирных кислот, присутствующих в фосфолипидном осто́ве). Наиболее часто встречающимися MUFA, содержащимися в нормальных биомембранах как часть фосфолипидов, является олеиновая кислота. При образовании нового миелина требуется присутствие различных LCPUFA, PUFA, MUFA и в меньшей степени некоторых SFA, что будет обеспечивать физиологическую текучесть, подвижность и целостность для достижения физиологических и нормальных функций. Доступность этих молекул также подтверждает способность препарата согласно изобретению предотвращать развитие заболевания, что может быть достигнуто путем нормализации содержания указанного препарата, доставляемого в уже имеющиеся нейроны и во все другие клеточные мембраны. Таким образом, эти молекулы могут рассматриваться как агенты, необходимые для сообщения нейропротективных свойств, и как агенты, обладающие такими свойствами. Эти дополнительные молекулы являются частью фосфолипидов, а также LCPUFA DHA, EPA, LA и GLA. При патологических состояниях, где патогенный механизм частично обусловлен нефизиологической природой компонентов клеточных мембран, вероятность наступления ремиссии таких состояний без какого-либо устранения причины развития этого заболевания остается нереальной. При таких состояниях физиологические компоненты липида - жирной кислоты клеточной мембраны должны быть доступны для использования и для устранения патогенных механизмов. Некоторые из этих молекул, необходимых для нормализации содержания липида - жирной кислоты в мембранах, могут быть продуцированы по различным метаболическим путям, но при этом должны поставляться соответствующие исходные материалы извне при гарантии, что не будет возникать другое состояние, а будет лишь обеспечиваться нормализация потребляемой пищи. Кроме того, доступность таких компонентов в организме не гарантируется, особенно при преобразовании физиологически функционирующей структуры, такой как миелин, что обусловлено определенными проблемами, связанными с дефицитом компонентов родственных молекул. Специфические ферменты, участвующие в метаболизме липидов, также могут отсутствовать у пациентов с РС, и в результате этого необходимые молекулы должны поступать в организм с пищей, поскольку они не вырабатываются в нем. В конечном итоге, ограниченное и сбалансированное количество SFA, имеющей углеродную цепь конкретной длины, также может оказаться необходимым для образования клеточных мембран с нормальной текучестью, подвижностью, целостностью и с нормальными физиологическими функциями.

Как было описано выше, фракция (с) содержит гамма-токоферол. Суточная доза гамма-токоферола может составлять приблизительно 100 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 1000 мг или приблизительно 1500 мг. Предпочтительные результаты могут быть получены в случае, если в препаратах согласно изобретению содержится приблизительно 760 мг природной изоформы гамма-токоферола. Гамма-токоферол может быть также химически синтезирован в форме свободного гамма-токоферола, в форме соли или в форме сложного эфира или может быть добавлен в виде природного гамма-токоферола в этерифицированной форме или в форме соли.

Фракция (d) сообщает антиоксидантные свойства и содержит антиоксиданты, такие как витамин А преимущественно в форме бета-каротина и витамин Е (изоформу альфа-токоферола). Суточная доза витамина А составляет приблизительно от 0,1 до 5 мг, приблизительно от 0,6 до 1,5 мг или приблизительно 0,6 мг. Суточная доза витамина Е составляет приблизительно от 15 до 50 мг или приблизительно 22 мг. При этом могут быть использованы и любые другие каротиноиды или липоусые кислоты. В препарат могут быть также включены витамин С и соли селена.

Примеры получения препаратов 1-10.

В других вариантах изобретения композиции получают в соответствии с описанными ниже примерами приготовления препаратов.

Ингредиент (мг)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
EPA	800-4000	500-2500	1650	800-2500	1250-2500	750-2000	1500-2000	1600-1700	1000-2000	1500-1750
DHA	2400-12000	1500-7500	4650	2400-7500	3750-7000	2500-5000	3000-5000	4000-5000	4500-5000	4000-6000
LA	2200-10600	1400-6600	3850	2200-6600	3400-5280	2500-5000	3500-4000	3500-4500	2000-5000	4000-5000
GLA	1100-16000	700-3300	2000	1100-5300	1100-3300	5850	1700-2650	3300-16000	3000-9900	5100-8000
Альфа-линоленовая кислота	0-2500	300-2400	600-1000	300-2000	100-1000	200-900	300-800	300-600	200-500	200-750
Стеарионовая кислота	0-2500	300-2400	600-1000	300-2000	0-2000	0-1500	0-1000	0-750	0-500	0-300
Эйкозатетраеновая кислота	0-2500	300-2400	600-1000	300-2000	0-3000	0-2000	0-1750	0-1500	0-1000	0-500
Докозапентаеновая кислота	0-2500	300-2400	600-1000	300-2000	0-3000	0-2000	0-1750	0-1500	0-1000	0-500
Олеиновая кислота	0-3500	1300-3500	1300	0-2500	0-2000	0-1750	0-1500	0-1250	0-1000	0-500
Эйкозеновая кислота	0-3500	250-420	250	0-2000	0-1500	0-1250	0-500	0-1000	0-2500	200-300
Докозеновая кислота	0-3500	80-250	82	0-2500	0-2000	0-1500	0-1000	0-750	0-500	10-90
Тетракозеновая кислота	0-3500	80-160	82	0-2500	50-200	80-250	0-1000	0-750	0-500	10-90
Пальмитиновая кислота	0-2000	650-1000	650	0-2500	50-800	500-750	0-1000	0-3000	500-1000	600-700
Стеариновая кислота	0-2000	150-450	160	100-200	50-200	0-200	0-1000	0-3000	100-500	150-750
Гамма-токоферол	0-3000	200-2000	760	500-3000	500-2000	500-1500	700-800	500-1000	200-1000	600-800
Витамин E	0-50	15-40	22	15-500	20-800	15-200	20-30	20-50	20-25	0-500
Витамин A	0-5	0.3-2	0.6	0.6-3	0.3-500	0.7-800	0.1-1	0.1-8	0.1-9	0.2-10
Ингредиент (мг)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
					1.5			0.75		

В других вариантах изобретения композиции получают в соответствии с нижеприведенными примерами их приготовления. Могут быть использованы заменители и метаболиты омега-6 и омега-3. Метаболический путь омега-6 представлен ниже: 18:2 LA (линолевая кислота)→18:3 GLA (гамма-линоленовая кислота)→20:3 DGLA (дигомо-гамма-линоленовая кислота)→ арахидоновая кислота, захватывающая группу NO (воспалительная). Метаболический путь омега-3 представлен ниже: 18:3 альфа-линоленовая кислота→ 18:4 стеарионовая кислота→20:4 эйкозатетраеновая кислота→20:5 эйкозапентаеновая кислота→22:5 докозапентаеновая кислота→24:5 тетракозапентаеновая кислота→24:6 тетракозагексаеновая кислота→22:6 докозагексаеновая кислота.

Так, например, SFA может представлять собой 14:0 и/или 20:0. Все указанные выше компоненты могут присутствовать в виде фосфолипида, моно-, ди- и триглицерида, свободной жирной кислоты, метилового или этилового эфира жирной кислоты или солей жирной кислоты, которые являются либо природными, либо химически синтезированными, а также в виде свободных молекул, добавленных или включенных в процессе добавления любого растительного или химически синтезированного масла с содержанием молекулярных компонентов в указанных здесь пределах и с указанной здесь молекулярной структурой.

PUFA омега-3 и омега-6 обладают сильным аддитивным действием на метаболизм жира и могут снижать уровни инсулина в организме более чем на 50%. Поскольку инсулин ингибирует метаболизм запасного жира, присутствующего в качестве источника энергии, то это может приводить к значительной потере веса. Инсулин повышает активность фермента, который, как известно, стимулирует запасание жира. Инсулин ингибирует действие гормончувствительной липазы, которая ответственна за разложение запасного жира и за его утилизацию в качестве источника энергии. Инсулин также активирует фермент, который наряду с синтезом жирных кислот ответственен за превращение углеводов в жир. При высоких уровнях инсулина маловероятно, что организм будет использовать запасный жир в качестве источника энергии. Снижение уровней инсулина будет приводить к утилизации большего количества жира в качестве источника энергии.

Препарат согласно изобретению может быть также использован в целях замедления процессов старения, повышения либидо, стимуляции роста волос, для ослабления предменструального синдрома, для лечения астмы, ревматоидного артрита, артрита других типов, диабета, рака и кожных болезней.

Ниже представлены другие, не предлагаемые авторами агенты, которые могут быть использованы как часть препарата или в качестве заменителей, а именно фосфолипиды, фосфатидилэтанолламин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозит, фосфатидилхолин, серин, инозитол, холин, этаноламин, "другие" PUFA и MUFA, альфа-линоленовая кислота, моно- и/или полигидроксил-PUFA, моно- и/или полигидроксил-MUFA, моно- и/или полигидроксил-омега-3 и/или омега-6 и/или "другие" моно- и/или полигидроксил-PUFA и MUFA, и/или моно- и/или полигидроксил-SFA, моно- и/или ди-PUFA и/или -MUFA и/или -SFA и/или -омега-3, и/или -омега-6, и/или "другие" PUFA и MUFA, и/или SFA-фосфолипиды и/или любые их комбинации, такие как липидные остовы, PUFA-, и/или MUFA-, и/или SFA-димеры и/или -полимеры, моно- и/или полигидроксил-PUFA и/или -MUFA, и/или -SFA-димеры и/или полимеры, и/или моно-, ди- или триглицерины, и/или свободные жирные кислоты, и/или их соли, и/или их метиловые или

этиловые эфиры, витамин D, витамин C, мелатонин, тестостерон, микроэлементы и антиоксиданты, такие как селен, экстракты *Cingko biloba*, кофермент Q10, альфа-липоевая кислота, глутатион, антиоксиданты на основе тиола, флавоноиды, куркумин, происходящий от *cucuma longa* (диферулоилметан), любые α -, β -, γ -, δ -токотриенолы, β -, δ -токоферолы, N-ацетилцистеин, дигидролипоевая кислота, альфа-каротин, кверцетин (флавоноид-фитоэстроген), апигенин, кемпферол, нарингенин, эстроген, лютеолин и каннабис, масло синяка обыкновенного (*Echium*), природные растительные масла, богатые короткоцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами омега-3 (выделяемые из растения *Echium plantagineum*, обычно известного как синяк обыкновенный (Purple Viper's Bugloss) или синяк Патерсона (Paterson's Curse)), или экстракты короткоцепочечных полиненасыщенных жирных кислот омега-3, полученные из рыбьего жира или любого другого источника, или экстракты короткоцепочечных полиненасыщенных жирных кислот омега-6, полученные из масла бурачника или из любого другого растительного или не-растительного источника.

Агенты, предложенные авторами, и другие вышеуказанные агенты могут быть использованы как целый препарат или его часть, а иногда как заменители в форме липосомы, мицелл или бислов.

Некоторым пациентам препарат согласно изобретению может быть преимущественно введен вместе с другими лекарственными средствами, используемыми в неврологии и в психиатрии. Такими лекарственными средствами могут быть лекарственные средства, принадлежащие к классу типичных нейролептиков, такие как хлорпромазин, галоперидол, тиоксантин, сулпирид, пимозид и т. п.; лекарственные средства, принадлежащие к классу атипичных нейролептиков, включая сертиндол, зипразидон, кветиапин, зотепин и амисулприд; лекарственные средства, обладающие антидепрессантным действием, включая родственные антидепрессанты, ингибиторы поглощения норадреналина, ингибиторы поглощения серотонина, ингибиторы моноаминоксидазы и лекарственные средства, обладающие атипичным антидепрессантным действием, а именно лекарственные средства для лечения расстройств сна, тревожных состояний, панических атак, социальных фобий, личностных расстройств и т. п.; лекарственные средства для лечения любых форм деменций, включая болезнь Альцгеймера, сосудистые и мультиинфарктные деменции, болезнь телец Леви и другие деменции; и лекарственные средства для лечения любых форм нервных заболеваний, включая болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона и другие нейродегенеративные расстройства.

В каждом вышеописанном случае соединение согласно изобретению и другое лекарственное средство могут быть введены отдельно, то есть каждое из них присутствует в отдельном препарате. Они могут быть упакованы по отдельности или могут присутствовать в одной общей упаковке. Альтернативно, с применением методов, хорошо известных специалистам, лекарственная форма согласно изобретению и другое лекарственное средство могут быть приготовлены в комбинации так, чтобы суточная доза препарата согласно изобретению, описанного выше, могла быть введена вместе с обычной суточной дозой другого лекарственного средства.

Описанные здесь композиции могут быть получены в различных формах и помимо ингредиентов, описанных выше, могут содержать другие ингредиенты.

Фармацевтические наполнители.

Различные варианты, при необходимости, могут включать один или более фармацевтически приемлемых наполнителей. Используемый здесь термин "наполнитель" означает не сам терапевтический агент, а любое вещество, которое может быть использовано в качестве носителя или наполнителя для доставки терапевтического агента индивидууму, или добавлено в фармацевтическую композицию для улучшения ее технологических свойств, или для увеличения срока хранения, или для получения или облегчения получения унифицированной дозы указанной композиции. В качестве иллюстративных, но неограничивающих, примеров наполнителей могут служить разбавители; дезинтегрирующие агенты; связывающие агенты; адгезивы; смачивающие агенты; замасливатели; вещества, облегчающие скольжение; поверхность-модифицирующие агенты; вещества, добавляемые для маскировки или устранения нежелательного вкуса или запаха; отдушки; красители; ароматизаторы и вещества, добавляемые для улучшения внешнего вида композиции. В любых лекарственных формах согласно изобретению могут быть использованы любые наполнители, включая жидкие, твердые или полутвердые лекарственные формы.

Наполнителями, необязательно используемыми в различных вариантах изобретения, могут быть твердые вещества, полутвердые вещества, жидкости или их комбинации. Композиции согласно изобретению, включающие наполнители, могут быть получены различными фармацевтическими методами, такими как смешивание наполнителя с лекарственным средством или с терапевтическим агентом.

В различных вариантах изобретения композиции содержат, но необязательно, один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, используемых в качестве наполнителей. В качестве иллюстративных, но неограничивающих примеров подходящих разбавителей, могут служить разбавители, взятые отдельно или в комбинации друг с другом, такие как лактоза, включая безводную лактозу и моногидрат лактозы; крахмалы, включая крахмалы, полученные путем прямого прессования, и гидролизированные крахмалы (например, CelutabTM и EmdexTM); маннит; сорбит; ксилит; декстроза (например, CereloseTM 2000) и моногидрат декстрозы; двухосновный дигидрат фосфата кальция; разбавители на основе сахаро-

зы; кондитерский сахар; одноосновный моногидрат сульфата кальция; дигидрат сульфата кальция; гранулированный лактат-тригидрат кальция; декстраты; инозит; гидролизованные твердые вещества, полученные из семян злаковых культур; амилоза; целлюлозы, включая микрокристаллическую целлюлозу, пищевые источники альфа-целлюлозы и аморфной целлюлозы (например, Rexcel™) и порошкообразную целлюлозу; карбонат кальция; глицин; бентонит; поливинилпирролидон и т. п. Такие разбавители, если они присутствуют, могут составлять всего приблизительно 5-99%, приблизительно 10-85% или приблизительно 20-80% по общей массе всей композиции. В различных вариантах изобретения выбранный разбавитель или выбранные разбавители могут обладать подходящей текучестью, а в случае таблеток подходящей способностью к прессованию.

Экстрагранулированная микрокристаллическая целлюлоза (то есть микрокристаллическая целлюлоза, добавляемая в сырую гранулированную композицию после проведения стадии сушки) может быть использована для изменения или регуляции твердости (для таблеток) и/или времени дезинтеграции.

В различных вариантах изобретения композиции содержат, но необязательно, один или более фармацевтически приемлемых дезинтегрирующих агентов, используемых в качестве наполнителей, например, в таких препаратах, как таблетки. Подходящими примерами дезинтегрирующих агентов являются, но не ограничиваются ими, дезинтегрирующие агенты, взятые отдельно или в комбинации, такие как крахмалы, включая перекрестно сшитый поливинилпирролидон (крсповидон USP/NF), карбоксиметилцеллюлоза (натрийсодержащая карбоксиметилцеллюлоза (СМС)), хитин, хитозан, натрийсодержащий гликолят крахмала (например, Explotab™ от Pen West) и кукурузные крахмалы, набухающие в холодной воде (например, National™ 1551, National™ 1550 и Colocorn™ 1500), глины (например, Veegum™ HV), целлюлозы, такие как очищенная целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза и натрийсодержащая карбоксиметилцеллюлоза, натрийсодержащая кроскармелоза (например, Ac-Di-Sol™ от FMC), альгинаты и камеди, такие как агар, гуаровая камедь, ксантановая камедь, камедь рожкового дерева, камедь карайи, пектин и трагакантовая камедь.

Дезинтегрирующие агенты могут быть добавлены в любой подходящей стадии в процессе получения композиции, а в частности перед стадией гранулирования или в процессе стадии замасливания перед прессованием. Такие дезинтегрирующие агенты, если они присутствуют, могут составлять всего приблизительно 0,2-30%, приблизительно 0,2-10% или приблизительно 0,2-5% по общей массе всей композиции.

В одном из вариантов изобретения перекрестно сшитый поливинилпирролидон (крсповидон USP/NF) представляет собой необязательный дезинтегрирующий агент, используемый для дезинтеграции таблеток или капсул, и такой агент, если он присутствует, может составлять, но необязательно, приблизительно 1-5% по общей массе всей композиции.

В другом варианте изобретения хитин представляет собой необязательный дезинтегрирующий агент, используемый для дезинтеграции таблеток или капсул.

В еще одном варианте изобретения хитозан представляет собой необязательный дезинтегрирующий агент, используемый для дезинтеграции таблеток или капсул.

В другом варианте изобретения карбоксиметилцеллюлоза (натрийсодержащая СМС) представляет собой необязательный дезинтегрирующий агент, используемый для дезинтеграции таблеток или капсул.

В другом варианте изобретения натрийсодержащая кроскармелоза представляет собой дезинтегрирующий агент, используемый для дезинтеграции таблеток или капсул, и если он присутствует, то его количество составляет, но необязательно, приблизительно 0,2-10%, приблизительно 0,2-7% или приблизительно 0,2-5% по общей массе всей композиции.

Описанные здесь различные варианты включают, но необязательно, один или более фармацевтически приемлемых связывающих агентов или адгезивов, используемых в качестве наполнителей, а в частности для изготовления таблеток. Такие связывающие агенты и адгезивы могут сообщать порошку, используемому для изготовления таблеток, достаточную степень когезии, которая облегчает обычные процедуры обработки, такие как стандартизация, замасливание, прессование и упаковка, а также дезинтеграцию таблеток и всасывание композиции после проглатывания. Подходящими связывающими агентами и адгезивами являются, но не ограничиваются ими, агенты и адгезивы, взятые отдельно или в комбинации друг с другом, такие как аравийская камедь; трагакантовая камедь; сахароза; желатин; глюкоза; крахмалы, такие как, но не ограничивающиеся ими, крахмалы, набухающие в холодной воде (например, National™ 1511 и National™ 1500); целлюлозы, такие как, но не ограничивающиеся ими, метилцеллюлоза и натрийсодержащая кармелоза (например, Tylose™); альгиновая кислота и соли альгиновой кислоты; силикат магния-алюминия; ПЭГ; гуаровая камедь; полисахаридные кислоты; бентониты; повидон, например повидон K-15, K-30 и K 29/32; полиметакрилаты; НРМС; гидроксипропилцеллюлоза (например, Klucel™) и этилцеллюлоза (например, Ethocel™). Такие связывающие агенты и/или адгезивы, если они присутствуют, могут составлять всего приблизительно 0,5-25%, приблизительно 0,75-15% или приблизительно 1-10% по общей массе всей композиции.

Описанные здесь композиции содержат, но необязательно, один или более фармацевтически приемлемых смачивающих агентов, используемых в качестве наполнителей. Неограничивающими примера-

ми поверхностно-активных веществ, которые могут быть использованы в качестве смачивающих агентов в различных композициях, являются четвертичные аммониевые соединения, например хлорид бензалкония, хлорид бензэтония и хлорид цетилпиридиния; сульфосукцинат диоктилнатрия; алкилфениловые эфиры полиоксиэтилена, например ноноксинол 9, ноноксинол 10 и октоксинол 9; полоксамеры (блок-сополимеры полиоксиэтилена и голиоксипропилена), глицериды полиоксиэтиленжирных кислот и масла на их основе, например моно- и диглицериды каприловой/каприновой кислоты на основе полиоксиэтилена (8) (например, Labrasol™ от Gattefosse), касторовое масло на основе полиоксиэтилена (35) и гидрогенизированное касторовое масло на основе полиоксиэтилена (40); алкиловые эфиры полиоксиэтилена, например цетостеариловый эфир полиоксиэтилена (20), сложные эфиры полиоксиэтилена и жирной кислоты, например стеарат полиоксиэтилена (40), сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана, например, полисорбат 20 и полисорбат 80 (например, Твин™ 80 от ICI), сложные эфиры пропиленгликоля и жирной кислоты, например лаурат пропиленгликоля (например, Lauroglycol™ от Gattefosse), лаурилсульфат натрия, жирные кислоты и их соли, например олеиновая кислота, олеат натрия и олеат триэтаноламина; сложные эфиры глицерил-жирной кислоты, например глицерилмоностеарат, сложные эфиры сорбитана, например монолаурат сорбитана, моноолеат сорбитана, монопальмитат сорбитана и моностеарат сорбитана, тилоксапол и их смеси. Такие связывающие агенты, если они присутствуют, могут составлять всего приблизительно 0,25-15%, приблизительно 0,4-10% или приблизительно 0,5-5% по общей массе всей композиции.

Описанные здесь композиции содержат, но необязательно, один или более фармацевтически приемлемых замасливателей (включая антиадгезивы и/или вещества, повышающие скольжение) в качестве наполнителей. Подходящими замасливателями являются, но не ограничиваются ими, замасливатели, взятые отдельно или в комбинации друг с другом, такие как глицерилбегат (например, Compritol™ 888); стеариновая кислота и ее соли, включая магниевые (стеараты магния); стеараты кальция и натрия; гидрогенизированные растительные масла (например, Sterotex™); коллоидная двуокись кремния; тальк; воски; борная кислота; бензоат натрия; ацетат натрия; фумарат натрия; хлорид натрия; DL-лейцин; ПЭГ (например, Carbowax™ 4000 и Carbowax™ 6000); олеат натрия; лаурилсульфат натрия и лаурилсульфат магния. Такие замасливатели, если они присутствуют, могут составлять всего приблизительно 0,1-10%, приблизительно 0,2-8% или приблизительно 0,25-5% по общей массе всей композиции.

Подходящими антиадгезивами являются, но не ограничиваются ими, тальк, кукурузный крахмал, DL-лейцин, лаурилсульфат натрия и стеараты металлов. Тальк может служить в качестве антиадгезива или агента, повышающего скольжение, и используется, например, для уменьшения слипания препарата на поверхности устройства, а также для снижения статического напряжения в смеси. Тальк, если он присутствует, может составлять приблизительно 0,1-10%, приблизительно 0,25-5% или приблизительно 0,5-2% по общей массе всей композиции.

Вещества, повышающие скольжение, могут быть использованы для улучшения текучести порошка в твердом препарате. Подходящими веществами, повышающими скольжение, являются, но не ограничиваются ими, коллоидная двуокись кремния, крахмал, тальк, трехосновный фосфат кальция, порошкообразная целлюлоза и трисиликат магния.

Описанные здесь композиции могут содержать один или более ароматизаторов, подсластителей и/или красителей. Ароматизаторами, которые могут быть использованы в вариантах согласно изобретению, являются, но не ограничиваются ими, сироп акации, алитам, анис, яблоко, аспартам, банан, баварский крем, ягоды, черная смородина, масло, масло пекана, приправа из сливочного масла и сахара, цитрат кальция, камфора, карамель, вишня, вишневый крем, шоколад, корица, лимон, цитрусовый пунш, цитрусовый крем, какао, кофе, кола, охлажденная вишневая эссенция, цукаты, цикламат, циламат, декстроза, эвкалипт, эвгенол, фруктоза, фруктовый пунш, имбирь, глициргетинат, сироп растения *glycyrrhiza* (солодки), виноград, грейпфрут, мед, изосолод, лимон, лайм, лимонный крем, MagnaSweet®, мальтол, маннит, кленовый сироп, ментол, мята, мятный крем, ягодная смесь, орехи, апельсин, арахисовое масло, груша, перечная мята, крем из перечной мяты, порошок Prosweet®, малина, напиток, ароматизированный сассафросом, ром, сахарин, сафлор, сорбит, мята колосовая, крем из мяты колосовой, земляника, земляничный крем, посконник, сукралоза, сахароза, швейцарский крем, тагатоza, мандарин, тауматин, тутти-фрутти, ваниль, грецкий орех, арбуз, дикая вишня, грушанка, ксилит и их комбинации, например анис-ментол, вишня-анис, корица-апельсин, вишня-корица, шоколад-мята, мед-лимон, лимон-лайм, лимон-мята, ментол-эвкалипт, апельсин-крем, ваниль-мята и т. п.

Подсластителями, которые могут быть использованы в вариантах настоящего изобретения, являются, например, но не ограничиваются ими, ацесульфам-калий (ацесульфам К), алитам, аспартам, цикламат, циламат, декстроза, изосолод, MagnaSweet®, мальтит, маннит, неогесперидин DC, неотам, порошок Prosweet®, сахарин, сорбит, посконник, сукралоза, сахароза, тагатоza, тауматин, ксилит и т. п.

Описанные выше наполнители могут обладать множеством функций. Так, например, крахмал может служить наполнителем, а также дезинтегрирующим агентом. Классификация перечисленных здесь наполнителей никоим образом не должна рассматриваться как ограничивающий фактор.

Фармацевтические лекарственные формы.

Препаратом согласно изобретению может быть фармацевтический продукт, питательный продукт, лечебное питание или диетическое питание. Препарат согласно изобретению может быть изготовлен в форме жидкости, порошка, брикета, продукта, приготовленного на пару, десерта, концентрата, пасты, соуса, геля, эмульсии, таблетки, капсулы и т. п., обеспечивающих суточную дозу биологически активных компонентов и вводимых в разовой дозе или в дробных дозах. Эти соединения могут быть также введены парентерально либо они могут быть получены в виде различных масел, эмульсий или дисперсий, вводимых внутривенно, внутривнутрибрюшинно, внутримышечно или подкожно. Эти продукты могут быть упакованы известными методами, обычно применяемыми для поддержания стабильности продукта в течение его срока действия и для удобства его применения или введения.

В различных вариантах изобретения композиции могут быть приготовлены в виде твердых, жидких или полутвердых пероральных лекарственных форм. В одном из вариантов изобретения такие композиции приготавливают в виде дискретных лекарственных форм, унифицированных доз или унифицированных лекарственных форм (например, таблеток, капсул). Используемые здесь термины "лекарственная форма", "унифицированная доза" и/или "унифицированная лекарственная форма" означают часть фармацевтической композиции, содержащей определенное количество терапевтического агента, подходящее для разового введения и обеспечивающее терапевтический эффект. Такие унифицированные лекарственные формы могут быть введены один или несколько раз (то есть приблизительно от 1 до 4 раз) в день либо много раз, если это необходимо для достижения терапевтического ответа. Конкретная лекарственная форма может быть выбрана в зависимости от любой желаемой частоты введения и от конкретной суточной дозы. Обычно одна унифицированная доза или несколько (то есть приблизительно до 4) унифицированных доз содержат определенное количество активного (активных) агента (агентов), достаточное для достижения желаемого ответа или эффекта.

В другом варианте изобретения разовая унифицированная лекарственная форма, независимо от того, является ли она твердой или жидкой, содержит терапевтически и/или профилактически эффективное количество активного (активных) агента (агентов). Используемые здесь термины "терапевтически эффективное количество" или "терапевтически и/или профилактически эффективное количество" означают определенное количество соединения или агента, достаточное для достижения необходимого или желаемого терапевтического и/или профилактического ответа в зависимости от выбранного конкретного курса лечения.

Следует отметить, что терапевтически и/или профилактически эффективное количество агента, вводимого индивидууму, зависит, *inter alia*, от массы тела индивидуума. Используемый здесь термин "индивидуум", которому могут быть введены терапевтический агент или композиция, включает человека любого пола и возраста, а также любое животное, не являющееся человеком, а в частности домашнее животное или животное-компаньон, а именно кошку, собаку или лошадь.

Твердые лекарственные формы.

В различных вариантах изобретения описанные здесь композиции получают в виде твердых лекарственных форм или унифицированных форм. Неограничивающими примерами подходящих твердых лекарственных форм являются капсулы, наполненные жидкостью, таблетки (например, таблетки, наполненные суспензией; таблетки для раскусывания, наполненные суспензией, быстро усваиваемые таблетки, наполненные дисперсией; таблетки для разжевывания, "шипучие" таблетки, двухслойные таблетки и т. п.), таблетки в оболочке, капсулы (например, мягкие или твердые желатиновые капсулы), порошок (например, порошок в упаковке, порошок для одноразового приема или "шипучий" порошок), пастилки, саше, каше, лекарственные конфетки, драже, гранулы, микрогранулы, инкапсулированные микрогранулы, порошкообразные аэрозольные препараты или любая другая твердая лекарственная форма, соответствующим образом адаптированная для перорального введения.

В другом варианте изобретения композиция согласно изобретению представляет собой сформованное изделие, например драже. Используемый здесь термин "сформованное изделие" означает дискретную лекарственную форму, которая может быть получена путем прессования, экструзии или другими аналогичными методами. В одном из вариантов изобретения указанное сформованное изделие является формуемым. В контексте настоящего описания термин "формуемость" означает способность принимать нужную форму или формироваться с ручной укладкой. Поэтому формуемое изделие имеет меньшую твердость, чем стандартная фармацевтическая таблетка. Такое формуемое изделие также поддается разжевыванию индивидуумом.

Такое изделие помимо активных агентов может содержать и другие описанные здесь наполнители, такие как агент, придающий объем; подсластитель и ароматизатор. Экструзия представляет собой процесс формования материала или другого твердого вещества путем его принудительной подачи в поток, проходящий через профильное отверстие в фильере. Экструдированный материал поступает из отверстия в виде удлиненного изделия в основном такой же формы, как и отверстие фильеры.

Жидкие лекарственные формы.

В другом варианте изобретения описанные здесь композиции могут быть приготовлены в виде жидких лекарственных форм или унифицированных лекарственных форм. Неограничивающими примерами подходящих жидких лекарственных форм являются растворы, суспензии, эликсиры, сиропы,

эмульсии и гели.

В одном из вариантов изобретения жидкую пероральную лекарственную форму получают в соответствии с нижеследующей рецептурой приготовления лекарственных препаратов.

Пример 11.

Ингредиент	Приблизительное количество (мг)
	общей суточной дозы
EPA	500-2500
DHA	1500-7500
LA	1400-6600
GLA	700-3300
Другие PUFA омега-3	300-2400
MUFA	80-2000
SFA	150-1000
Гамма-токоферол	100-1000
Витамин А (бета-каротин)	0-3
Витамин Е	0-50
Всего	4730-26353

Стабильность при хранении.

В одном из вариантов изобретения композиции приготавливают в форме жидкости, которую затем вводят индивидууму. Композиции согласно изобретению должны обладать повышенной стабильностью при хранении.

Введение и биологическая доступность.

В одном из вариантов изобретения описанные здесь композиции могут быть использованы для достижения быстрого всасывания и терапевтического эффекта. Препараты согласно изобретению могут быть использованы для лечения и/или предупреждения, в частности РС, однако, они могут быть также использованы и для лечения других нейродегенеративных и/или аутоиммунных заболеваний или синдромов. Такие препараты также могут давать благоприятный эффект при лечении заболеваний, ассоциированных с повреждением спинного мозга, и при стимуляции образования миелина.

Применения в ветеринарии.

Следует отметить, что если расстройство, требующее лечения, развивается у животных, то очевидно, что настоящее изобретение, которое относится, главным образом, к области медицины, может быть в равной степени также применено и в ветеринарии.

Лечение нервных расстройств и аутоиммунного заболевания.

Как описано ниже, в настоящем изобретении помимо других способов введения применяется одно-временное пероральное введение EPA, DHA, LA и GLA. Такой препарат может также содержать витамин А, гамма-токоферол и витамин Е. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, авторы лишь отмечают, что компонент GLA, очевидно, стимулирует фосфорилирование и включение DHA в клеточные мембраны, что способствует продуцированию миелина (где DHA представляет собой главный компонент миелина жирной кислоты). Указанная комбинация облегчает нормализацию концентрации PUFA в мембране иммунных клеток и осуществление их функции. Кроме того, LA превращается в дигомо-гамма-линоленовую кислоту (DGLA), которая активирует продуцирование простагландина. Простагландины обладают хорошо известными противовоспалительными свойствами. LA представляет собой структурный элемент лецитина (ди-LA-фосфатидилхолина), который представляет собой другую молекулу, являющуюся основной молекулой в составе миелина.

Использование высоких доз описанных здесь агентов основано на предположении, что настоящее изобретение позволяет предупреждать включение избыточных количеств арахидоновой кислоты (AA) в клеточные мембраны. При меньшем высвобождении AA из клеточных мембран воспалительный процесс происходит не так интенсивно. Кроме того, избыточное количество конкретных PUFA согласно изобретению конкурентно ингибирует ферментативные пути, которые используются кислотой AA для продуцирования воспалительных реакций.

Комбинация конкретных PUFA вместе с гамма-токоферолом оптимизирует активность PUFA, поскольку гамма-токоферол действует на ROS и на гены, регулирующие воспалительный процесс. Действительно, терапевтические комбинации согласно изобретению облегчают включение гамма-токоферола в клеточную мембрану. Это приводит к более продолжительному действию гамма-токоферола, поскольку его выведение из организма замедляется.

Очевидно, что ингредиенты указанного препарата действуют аддитивно или синергически в отношении стимуляции и/или запуска каскадов метаболических реакций, приводящих к снижению степени демиелинизации, а также в отношении стимуляции ремиелинизации и нейрозащиты при РС и других нейродегенеративных заболеваниях. Использование высоких доз описанных здесь агентов и всех синергических и/или аддитивных свойств ингредиентов указанного препарата было продиктовано тем предположением, что лечение, проводимое в соответствии с настоящим изобретением, является более эффек-

тивным, чем проводимое ранее лечение, которое позволяет только предупреждать и/или обеспечивать положительную динамику и/или блокировать патогенные процессы при РС и/или других нейродегенеративных заболеваний, таких как отложение железа в головном мозге, обусловленное плохим кровообращением вследствие хронической цереброспинальной венозной недостаточности (CCSVI). Настоящее изобретение также позволяет предупреждать и подавлять CCSVI как первичное событие благодаря способности ингредиентов указанного препарата и содержащей его композиции (а) подавлять, и/или предупреждать, и/или регулировать состав липопротеинов, уровень экспрессии адгезивных молекул и других провоспалительных факторов, а также тромбогенез, ассоциированный с развитием атеросклероза; (b) подавлять, и/или предупреждать, и/или регулировать персистентную воспалительную протеиназную активность, приводящую к обострению хронической венозной недостаточности (CVI), к образованию язв, что обусловлено сложным взаимодействием процессов, возникающих при продолжительной венозной гипертензии, воспалении, активации цитокинов и металлопротеиназы матрикса (MMP), и к изменению клеточной функции; (с) предупреждать и/или регулировать уровень индуцированного железом поражения эндотелия в гематоэнцефалическом барьере, приводящего к усилению воспаления и нейродегенерации; (d) предупреждать и/или устранять затруднение оттока венозной жидкости и венозного рефлюкса в центральной нервной системе, приводящих к патологическому отложению железа, способствующему развитию воспаления и нейродегенерации; (е) предупреждать и/или регулировать уровень ассоциированных с воспалением белков (цитокинов), которые негативно влияют на механизмы регуляции уровня железа в крови, что, в свою очередь, может подавлять иммунную систему, поскольку дефицит железа и избыток железа могут оказывать негативное влияние на пролиферацию В- и Т-лимфоцитов; (f) уменьшать степень поражения артерий и нормализовать протромбиновое время посредством снижения уровня активации тромбоцитов, снижения уровня триглицеридов и факторов свертывания крови в плазме и/или снижения сосудистого тонуса и/или влияния режима питания на гемостаз и липидные факторы, участвующие в регуляции транскрипции множества генов, вероятно, в зависимости от особенностей индивидуума; и (g) предупреждать и/или подавлять развитие атеросклероза посредством повышения уровней холестерина липопротеина высокой плотности и снижения уровней холестерина липопротеина низкой плотности; чувствительность липопротеина низкой плотности к окислению; клеточный окислительный стресс; тромбогенез и образование атеромных бляшек с использованием конкретной MUFA, а также повышать уровни холестерина липопротеина высокой плотности и снижать степень тромбогенеза, образование атеромных бляшек и пролиферацию клеток гладких мышц сосудов с использованием конкретной PUFA.

Композиции при их введении пациентам с РС способствуют статистически значимому снижению числа рецидивов в год; снижению частоты рецидивов; статистически значимому снижению прогрессирования нетрудоспособности (то есть снижению вероятности увеличения баллов по расширенной шкале оценок статуса нетрудоспособности (EDSS) на один пункт)); и снижению вероятности развития новых или обширных Т-2-поражений в головном мозге в соответствии с анализами, проводимыми методами магнитно-резонансной томографии (МРТ), без каких-либо серьезных побочных эффектов.

Действительно, настоящее изобретение позволяет осуществлять более эффективное лечение РС, чем традиционное лечение. Настоящее изобретение позволяет предупреждать развитие указанного заболевания у индивидуума, у которого имеется предрасположенность к развитию такого заболевания, но у которого оно еще не было диагностировано; останавливать его развитие и стимулировать ремиссию и даже излечивать указанное заболевание и/или устранять его симптомы.

В своих различных вариантах настоящее изобретение относится к лечению различных заболеваний и расстройств. Такими заболеваниями и расстройствами являются, *inter alia*, нервные расстройства, а в частности нейродегенеративные заболевания, такие как рассеянный склероз (РС). Кроме того, настоящее изобретение относится к лечению аутоиммунных заболеваний. Кроме того, настоящее изобретение может быть использовано для лечения психического заболевания, воспалительных заболеваний или расстройств, сердечно-сосудистых заболеваний, эпилепсии и эпилептогенеза.

Используемый здесь термин "терапия" означает лечение и/или предупреждение расстройства или заболевания, такого как нервное расстройство или аутоиммунное заболевание.

Используемые здесь термины "лечить" или "лечение" относятся к любому способу лечения расстройства или заболевания и включают, но не ограничиваются ими, предупреждение расстройства или заболевания у индивидуума, у которого имеется предрасположенность к развитию такого расстройства или заболевания, но у которого оно еще не было диагностировано; подавление указанного расстройства или заболевания, например остановку его развития; ослабление симптомов указанного расстройства или заболевания, например стимуляцию ремиссии указанного расстройства или заболевания, или улучшение состояния пациента, страдающего данным заболеванием или расстройством, например устранение симптомов указанного заболевания или расстройства.

Термины "предупреждать" или "предупреждение", если они относятся к расстройству или заболеванию, означают предупреждение начала развития расстройства или заболевания, если оно ранее не было диагностировано, или предупреждение развития другого расстройства или заболевания в случае наличия указанного расстройства или заболевания.

Композиции согласно изобретению могут быть получены в виде унифицированной лекарственной

формы для перорального введения. Используемые здесь термины "пероральное введение" или "пероральная доставка" включают любую форму доставки терапевтического агента или композиции индивидууму, где доставку указанного агента или композиции осуществляют через ротовую полость индивидуума либо путем их проглатывания, либо любым другим способом. Таким образом, термин "пероральное введение" включает трансбуккальное введение и подъязычное введение, а также эзофагальное введение.

Вышеуказанный список расстройств или заболеваний приводится лишь в иллюстративных целях и не является исчерпывающим, поскольку среднему специалисту в данной области известно, что существуют и другие расстройства или заболевания, которые могут быть подвергнуты лечению и/или предупреждению в соответствии с вариантами настоящего изобретения.

В одном из своих вариантов настоящее изобретение относится к способу лечения и/или предупреждения расстройства или заболевания, где указанный способ включает введение фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективные количества EPA, DHA, GLA и LA.

В другом своем варианте настоящее изобретение относится к способу лечения и/или предупреждения расстройства или заболевания, включающему пероральное введение фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективные количества EPA, DHA, GLA и LA, и необязательно, гамма-токоферола, витамина E и витамина A.

В другом своем варианте настоящее изобретение относится к способу лечения и/или предупреждения расстройства или заболевания, включающему пероральное введение фармацевтической композиции индивидууму, нуждающемуся в этом, где указанная композиция содержит один из ингредиентов, описанных выше.

Используемые здесь термины "синергизм", "синергия", "синергический эффект" или "аддитивный эффект" означают усиление действия или эффекта двух или более конкретных лекарственных средств, используемых в комбинации, по сравнению с отдельными эффектами каждого лекарственного средства, взятого по отдельности. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, авторы лишь отмечают, что ингредиенты препаратов согласно изобретению обладают синергическим действием при лечении заболевания или расстройства у индивидуума.

Очевидно, что применение препарата согласно изобретению в качестве адъюванта для стандартных лекарственных средств, уже применяемых для лечения всех указанных заболеваний и синдромов, будет давать улучшенный результат. В соответствии с этим препарат согласно изобретению может быть введен одновременно с другими лекарственными препаратами.

Описанные здесь препараты замедляют прогрессирование острой фазы заболевания и могут активировать ремиелинизацию, а также сохранять ключевые липидные компоненты мембраны на нужном уровне, который, в противном случае, может значительно снижаться при РС, что дает основание предположить, что устранение метаболического дефекта не может быть эффективно осуществлено с применением уже известной и/или доступной терапии.

Такое специфическое лечение может быть применено как монотерапия, как терапия первого ряда, либо в будущем оно может служить показанием в случае уже развивающегося нервного заболевания (в продормальной фазе). Препараты согласно изобретению могут быть также использованы в целях предупреждения риска развития указанного заболевания у группы индивидуумов.

Такие препараты имеют то преимущество, что они создают условия, необходимые для ингибирования образования поражений и для репарации и ремиелинизации таких поражений, что не может быть достигнуто с использованием любого лекарственного препарата, ранее применяемого для лечения РС.

Примеры клинических испытаний.

Введение.

Рандомизированное плацебо-контролируемое испытание двойным слепым методом было проведено для оценки безопасности и эффективности трех препаратов по сравнению с контролем (плацебо) у пациентов с РС (с рецидивирующим-ремиттирующим заболеванием (RR)). РС представляет собой хроническое воспалительное заболевание центральной нервной системы (ЦНС). Такое заболевание наиболее часто встречается у индивидуумов в возрасте от 20 до 40 лет, и чаще всего им заболевают женщины, а не мужчины (3 к 2). При РС потеря миелина, покрывающего аксоны нервов, препятствуют эффективной подаче на аксоны нервных клеток потенциалов действия и синаптических потенциалов. В результате поражения олигодендроцитов (миелин-продуцирующих клеток), последующая демиелинизация аксонов становится главным признаком такого заболевания. Рубцующаяся ткань (бляшки или поражения) образуется на участках головного мозга и спинного мозга, где происходит демиелинизация. В иммунопатологическом процессе РС участвуют различные патогенные механизмы, например иммуноопосредуемое воспаление, окислительный стресс и эксайтотоксичность. У пациентов с РС наблюдается дефицит полиненасыщенных жирных кислот (PUFA) и антиоксидантов, а также ослабление механизмов защиты от клеточных антиоксидантов. Кроме того, лечение антиоксидантами и PUFA при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите (ЭАЭ) у животных с моделью РС приводит к снижению клинических признаков заболевания. Низкомолекулярные антиоксиданты могут поддерживать защиту от клеточных антиоксидантов по различным механизмам, включая акцептирование радикалов, ингибирование транс-

крипции генов, экспрессии белков и ферментативной активности, а также образование хелатных комплексов с металлами и гашение реакции. PUFA способны устранять иммуноопосредуемое воспаление благодаря их включению в иммунные клетки, однако они могут также негативно воздействовать на клеточную функцию ЦНС. Антиоксиданты и PUFA, поступающие с пищей, способны ослаблять тяжесть симптомов и активность заболевания посредством их воздействия на специфические патогенные механизмы и, тем самым, способствовать выздоровлению пациентов с РС (ремиелинизации).

Настоящее исследование является уникальным, поскольку (а) оно представляет собой исследование только тестируемых препаратов, содержащих конкретные PUFA вместе с γ -токоферолом, у пациентов с РС; (b) количество/качество ингредиентов указанного препарата значительно отличается от количества/качества ингредиентов, используемых в ранее проводимых исследованиях; (c) все пациенты, выбывшие из испытания, продолжали клиническое обследование; (d) протокол исследования полностью отличается от протоколов любых ранее проводимых исследований с использованием PUFA в соответствии с критериями включения и исключения; (e) концепция проведения исследования предусматривает использование стандартов, принятых Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств, США (FDA) в клинических испытаниях лекарственных средств и описанных в руководствах Международного соглашения по оптимизации требований, предъявляемых к фармацевтическим препаратам (ICH), и в руководствах Комитета по применению лекарственных препаратов в медицине (в руководствах по клиническим испытаниям с участием небольших групп пациентов); (f) указанный протокол исследования снижает вероятность всех возможных погрешностей измерений; (g) для анализа результатов, проводимых в целях получения более точных данных, было применено более двух новых статистических методов; (h) для минимизации ложных результатов и повышения статистической мощности результатов было выбрано множество конечных точек и проведено множество сравнительных анализов; (i) были также применены все методы, обычно осуществляемые для анализа рецидивов и оценки прогрессирования нетрудоспособности у пациентов с РС; и (j) указанный протокол исследования удовлетворяет Международным стандартам по проведению клинических испытаний на эффективность лечения РС в соответствии с правилами, утвержденными Обществом CONSORT 2010 (по опроснику), и в соответствии с принятыми Международными правилами и принципами клинических исследований лекарственных средств (Good Clinical Practice (GCP)). Настоящее исследование является первым исследованием, в котором оценивали эффективность лечения на основе сложной многофакторной природы заболевания, и которое заключается в применении основных принципов медицины, биологии и науки о питании.

В данном исследовании были введены следующие препараты.

Лечение препаратом А.

Раствор перорально вводили ежедневно в течение 30 месяцев в суточной дозе, составляющей приблизительно 19,5 мл. Этот раствор содержит приблизительно:

EPA 1650 мг/дозу,
DHA 4650 мг/дозу,
GLA 2000 мг/дозу,
LA 3850 мг/дозу,
другие PUFA омега-3 600 мг/дозу, содержащие
альфа-линоленовую кислоту (C18:3n-3) 37 мг/дозу,
стеарионовую кислоту (C18:4n-3), 73 мг/дозу,
эйкозатетраеновую кислоту (C20:4n-3), 98 мг/дозу,
докозапентаеновую кислоту (C22:5n-3), 392 мг/дозу.

MUFA, содержащие:

18:1-1300 мг/дозу,
20:1-250 мг/дозу,
22:1-82 мг/дозу,
24:1-82 мг/дозу.

SFA, содержащие:

18:0-160 мг/дозу,
16:0-650 мг/дозу,
витамин А 0,6 мг/дозу,
витамин Е 22 мг/дозу,
экстракт цитрусовых дост.кол. до 19,5 мл.

Лечение препаратом В.

Раствор перорально вводили ежедневно в течение 30 месяцев в суточной дозе, составляющей приблизительно 19,5 мл. Этот раствор содержит приблизительно:

EPA 1650 мг/дозу,
DHA 4650 мг/дозу,
GLA 2000 мг/дозу,
LA 3850 мг/дозу,

другие PUFA омега-3 600 мг/дозу, содержащие
 альфа-линоленовую кислоту (C18:3n-3) 37 мг/дозу,
 стеарионовую кислоту (C18:4n-3) 73 мг/дозу,
 эйкозатетраеновую кислоту (C20:4n-3) 98 мг/дозу,
 докозапентаеновую кислоту (C22:5n-3), 392 мг/дозу.

MUFA, содержащие:

18:1 1300 мг/дозу,

20:1-250 мг/дозу,

22:1-82 мг/дозу,

24:1-82 мг/дозу.

SFA, содержащие:

18:0 160 мг/дозу,

16:0 650 мг/дозу,

витамин А 0,6 мг/дозу,

витамин Е 22 мг/дозу,

гамма-токоферол 760 мг/дозу,

экстракт цитрусовых дост.кол. до 19,5 мл.

Лечение препаратом С.

Раствор перорально вводили в течение 30 месяцев в суточной дозе, составляющей 19,5 мл. Этот раствор содержит приблизительно:

гамма-токоферол 760 мг/дозу,

чистое оливковое масло 16137 мг,

экстракт цитрусовых дост.кол. до 19,5 мл.

Лечение препаратом D (плацебо).

Раствор перорально вводили в течение 30 месяцев в суточной дозе, составляющей 19,5 мл. Этот раствор содержит чистое оливковое масло (16930 мг) и экстракт цитрусовых.

Методы.

Пациенты.

80 пациентов, которые составляли приблизительно 20% от всех пациентов на Кипре, страдающих РС, а именно рецидивирующим-ремиттирующим РС, и которые нуждались в лечении, были включены в 4 параллельные лечебные группы клинических испытаний, проводимых в соответствии с протоколом, разработанным Кипрским институтом неврологии и генетики (одноцентровое исследование) в июле 2007 г. Все пациенты дали свое информированное согласие. Период времени, начиная от включения в испытания и вплоть до 31 декабря 2007, был использован как период нормализации (как описано ниже), а само исследование продолжалось до 31 декабря 2009.

Протокол испытаний был разработан исследователями и одобрен Национальным кипрским комитетом по биоэтике в соответствии с руководствами, принятыми Евросоюзом (EU). Данные испытаний были собраны исследователями и переданы в Организацию Helix Incubator при Университете Никосии (юридически зарегистрированная организация на правительственном уровне), где указанные данные зашифрованы кодами данного исследования. Статистический анализ проводился слепым методом специалистами по статистике университетов Кипра и Иоаннина, а также Высшей медицинской школы в Греции.

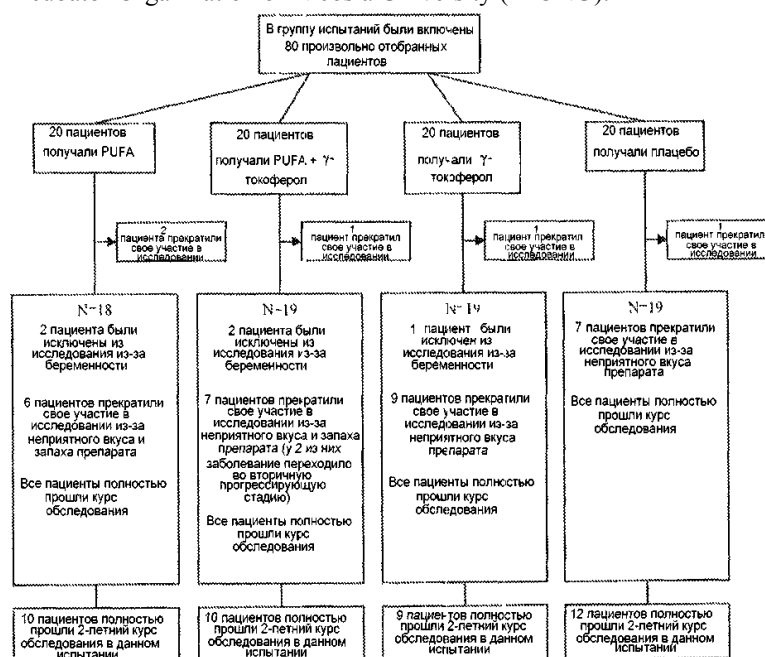
Участие в испытаниях принимали только мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет с диагнозом PP-РС, которые имели баллы по расширенной шкале оценок статуса нетрудоспособности (EDSS) от 0,0 до 5,5, оценки в пределах от 0 до 10, где самые высокие баллы указывают на более высокую степень тяжести заболевания; которые были подвергнуты анализу методом магнитно-резонансной томографии (МРТ), указывающей на поражения, соответствующие рассеянному склерозу; у которых в истории болезни был зарегистрирован по меньшей мере один рецидив за 24 ч до начала проведения испытания; и которые получали приблизительно одно и то же терапевтическое лечение или вообще не получали лечения в течение двух лет до их участия в испытаниях. Пациенты были исключены из испытания, если они ранее принимали иммунодепрессанты или подвергались лечению моноклональными антителами, если они были беременны или кормили грудью, если у них наблюдался прогрессирующий рассеянный склероз или какое-либо другое тяжелое заболевание с поражением функции органов, не являющееся рассеянным склерозом. Другими критериями исключения были такие критерии, как прием каких-либо дополнительных пищевых добавок, витаминов любого типа или PUFA в любой форме (омега-3 или омега-6) во время испытаний. Из испытаний также исключались пациенты, у которых в истории болезни было указано, что они принимали лекарственные средства или злоупотребляли алкоголем. По протоколу из анализа в зависимости от назначенного лечения были исключены пациенты, которые прекращали свое участие в эксперименте (отсутствие полного набора данных). Любой пациент, у которого в процессе испытания наблюдалось изменение типа заболевания, то есть если PP-РС переходил во вторичный прогрессирующий РС, то по протоколу исследования он также был исключен во избежание резкого ухудшения состояния, которое и без рецидивов может привести к повышению нетрудоспособности. Если какой-либо пациент принимал какие-либо другие добавки любого типа в любое время в процессе исследования, то

это могло послужить основанием для прерывания его участия в исследовании на длительный срок. Все остальные выбывшие из испытания пациенты (за исключением пациентов, подпадающих под три вышеуказанных категории), продолжали медицинское обследование в соответствии с протоколом проведения анализа в зависимости от назначенного лечения. Пациенты, выбывшие из исследования в любое время, и даже те, которые никогда не получали назначенного лечения, были обследованы так же, как и все другие участники. Пациентам было настоятельно рекомендовано продолжать свое участие в исследованиях для дальнейшего наблюдения даже, если они на время прекращали принимать назначенный для исследования лечебный препарат.

Протокол исследования и рандомизация.

Рандомизация.

Пациенты были произвольно, методами жеребьевки, разделены на четыре экспериментальных группы (три лечебные группы и одна контрольная группа (плацебо)) в отношении 1:1:1:1 и стратифицированы по полу (женщины:мужчины 3:1). Схему рандомизации после ее разработки хранили в сейфе Организации Helix Incubator Organization of Nicosia University (HIONU).



Пациенты группы А получали композицию лечебного препарата формулы А, описанную выше, в дозе, составляющей 19,5 мл, в течение 913 дней (30 месяцев); пациенты группы В получали композицию лечебного препарата В (PLP10), описанную выше, в дозе, составляющей 19,5 мл, в течение 913 дней (30 месяцев); пациенты группы С получали композицию лечебного препарат С, описанную выше, в дозе, составляющей 19,5 мл, в течение 913 дней (30 месяцев); и пациенты группы D, то есть контрольной группы, получали композицию лечебного препарат D, описанную выше, в дозе, составляющей 19,5 мл, в течение 913 дней (30 месяцев). Все указанные препараты в виде сиропа были ароматизированы экстрактом цитрусовых. Все другие препараты и плацебо представляли собой жидкости и имели одинаковый внешний вид и запах. Бутыли, содержащие сироп, были помечены (фармацевтом, который также не был информирован об условиях проведения испытаний) цифрами медицинского кода, которые были не известны ни пациентам, ни экспериментаторам.

Весь персонал проводимого исследования и пациенты, участвующие в исследовании, а также специалисты по статистике и экспериментаторы были незнакомы с назначенными курсами лечения в процессе всего исследования. Группа А состояла из 20 пациентов (15 женщин и 5 мужчин) с РР-РС. Средний возраст этих пациентов составлял 37,95 лет, средняя продолжительность их заболевания составляла 9 лет, частота рецидивов в год (интервал) составляла 1,17 (1-6), средний балл (интервал) базового уровня по расширенной шкале оценок статуса нетрудоспособности (EDSS) составлял 2,52 (1,0-5,5), 55% пациентов проходили стандартный курс лечения (болезнь-модифицирующего лечения (DMT)), а 45% не проходили DMT. Группа В состояла из 20 пациентов (15 женщин и 5 мужчин) с РР-РС. Средний возраст этих пациентов составлял 36,90 лет, средняя продолжительность их заболевания составляла 8,55 лет, частота рецидивов в год (интервал) 1,21 (1-7), средний балл (интервал) базового уровня по расширенной шкале оценок статуса нетрудоспособности (EDSS) составлял 2,15 (1,0-4,0), 45% пациентов проходили стандартный курс лечения (болезнь-модифицирующего лечения (DMT)), а 55% не проходили DMT. Группа С состояла из 20 пациентов (15 женщин и 5 мужчин) с РР-РС. Средний возраст этих пациентов составлял 37,65 лет, средняя продолжительность их заболевания составляла 8,55 лет, частота рецидивов в год (интервал) составляла 1,16 (1-6), средний балл (интервал) базового уровня по расширенной шкале оценок

статуса нетрудоспособности (EDSS) составлял 2,42 (0,0-5,0), 60% пациентов проходили стандартный курс лечения (болезнь-модифицирующего лечения (DMT)), а 40% не проходили DMT. Группа D состояла из 20 пациентов (15 женщин и 5 мужчин) с PP-PC. Средний возраст этих пациентов составлял 38,10 лет, средняя продолжительность их заболевания составляла 7,65 лет, частота рецидивов в год (интервал) составляла 1,05 (1-4), средний балл (интервал) базового уровня по расширенной шкале оценок статуса нетрудоспособности (EDSS) составлял 2,39 (1,0-4,0), 50% пациентов проходили стандартный курс лечения (DMT), и 50% не проходили DMT.

Таблица 1
Демографические и основные характеристики всех групп
обследуемых пациентов всех лечебных групп перед проведением исследования

Характеристики	Группа А (n=20)	Группа В (n=20)	Группа С (n=20)	Плацебо (n=20)	Величина Р
Пол					
Мужчины	5 (25%)	5 (25%)	5 (25%)	5 (25%)	1,000
Женщины	15 (75%)	15 (75%)	15 (75%)	15 (75%)	
Возраст (годы)					
Средний	37,95	36,90	37,65	38,10	0,982
Интервал	22-65	25-61	24-54	21-58	
Продолжительность заболевания до исследования (годы)					
Средняя	9,00	8,55	8,55	7,65	0,908
Интервал	2-37	2-20	3-24	2-25	
Частота рецидивов до исследования					
Средняя	2,33	2,41	2,31	2,10	0,0946
Интервал	1-6	1-7	1-6	1-4	
Частота рецидивов в год	1,17	1,21	1,16	1,05	
Оценка базового уровня по EDSS для данного исследования					
Средняя	2,52	2,15	2,42	2,39	0,775
Интервал	1,0-5,5	1,0-4,0	0,0-5,0	1,0-4,0	

Все четыре группы не обнаруживали статистически значимых различий в отношении эпидемиологических данных (см. табл. 1, р-величины). Для всех лечебных групп, какого-либо различия в результатах, полученных при стандартном лечении не наблюдалось.

Протокол исследования.

Было обнаружено, что эссенциальные жирные кислоты ЕРА и DHA представляют собой компоненты большинства клеточных мембран и нейронов и играют важную роль в различных клеточных и молекулярных физиологических функциях, обсуждаемых выше, однако, известно, что содержание таких жирных кислот резко снижается у пациентов с аутоиммунными нервными расстройствами, такими как РС. Авторами настоящего изобретения была поставлена цель проанализировать возможный благоприятный эффект ЕРА и DHA в присутствии или в отсутствие гамма-токоферола, но в присутствии LA, GLA и витаминов А и Е, в случае, если эти молекулы используются в качестве фармацевтического препарата/питательных элементов, применяемых в медикаментозной терапии с конкретным соотношением количества/качество; и возможный благоприятный эффект нормализации уровней ЕРА и DHA у этих пациентов путем проведения целевых клинических испытаний на эффективность с конкретными первичными конечными точками, такими как частота рецидивов, и вторичными конечными точками, такими как степень прогрессирования нетрудоспособности, где указанные пациенты с РС проходили вспомогательную терапию и монотерапию. Эта стадия состояла из фазы нормализации (перед лечением). Пациенты проходили стадию нормализации за период времени от их включения в испытания в июле 2007 и до 31 декабря 2007. Этот период времени рассматривался как период нормализации/первичного обследования индивидуумов и период адаптации, поскольку (а) включение пищевой PUFA в иммунную систему представляет собой длительный процесс; (б) Т-лимфоциты продуцируются очень медленно у подростков и гораздо медленнее у пожилых людей; (с) в дополнительных клинических испытаниях было обнаружено, что индивидуумам экспериментальной группы необходимо 4-6 месяцев, чтобы они полностью адаптировались

к другому режиму питания, и должно пройти время, чтобы они привыкли к вкусу, запаху и режиму приема пищи; (d) для того чтобы пищевая PUFA оказывала заметное воздействие на продуцирование цитокинов, эйкозаноидов и факторов некроза опухоли-альфа и на растворимые в сыворотке рецепторы IL-2 в мононуклеарных клетках периферической крови (МПКК) у пациентов с РС и значительно снижала уровни IL-1-бета и TNF-альфа, необходимо 4-6 месяцев; и (е) имеются отчеты, в которых указано, что PUFA-содержащая пищевая добавка при ее пероральном введении оказывает воздействие на нервную систему только через 4-6 месяцев по сравнению с внутривенным введением. Авторы настоящего изобретения пытались, насколько это возможно, скорректировать любой возможный дефицит PUFA и нормализовать его для того, чтобы можно было точно определить эффективность как результат лечения, несмотря на то что пациенты, проходящие медикаментозное лечение, были произвольно разделены на четыре лечебных группы без каких-либо значимых различий, и, наконец, (f) необходимо исключить любой эффект плацебо и регрессию к среднему.

Метод, применяемый для подтверждения включения PUFA в мембрану эритроцитов, основан на стандартном протоколе (Fatty Acid Analysis Protocol, 2003, Institute of Brain Chemistry and Human Nutrition, London Metropolitan University). Включение PUFA в мембрану эритроцитов оценивали с помощью газовой хроматографии (ГХ). Пробу крови брали у всех пациентов, включенных в программу исследования, на момент включения в протокол исследования, через 3 месяца и в определенный период времени в течение всего периода клинической оценки с самого начала проведения испытаний и вплоть до их окончания. Кровь брали также во время рецидивов. Результаты этого исследования передавали в Организацию Helix Incubator для анализа, а затем они были представлены исследователям после завершения испытания, поскольку сохранять тайну условий исследования больше не имело смысла. Выделение, характеризацию и количественную оценку PUFA осуществляли в соответствии с вышеупомянутым стандартным протоколом. Одновременно с анализами жирных кислот проводили рутинный гематологический анализ и биохимический анализ крови для оценки безопасности. Было высказано предположение, что коррекцию дефицита PUFA и нормализацию необходимо провести, по возможности, еще до достижения эффекта лекарственного средства.

Данные, полученные за два года до начала испытаний, были собраны у пациентов и занесены в медицинский файл. 24-месячный период времени от 1 января 2008 до 31 декабря 2009 определен как фактический период лечения. Положительные эффекты (снижение частоты рецидивов и фактическое влияние на иммунную систему и ЦНС) от приема конкретной PUFA с пищей проявляются только через 4-6 месяцев.

Четыре лечебных препарата были использованы как смесь составов из питательных элементов для применения в медицине и были введены перорально. Это исследование явилось проверкой концепции эффективности конкретного испытания по протоколу с включением анализа в зависимости от назначенного лечения.

Авторы отмечали прогрессирование нетрудоспособности, если наблюдалось ухудшение состояния пациента по меньшей мере на 1,0 пункт по шкале EDSS между двумя последовательными клиническими анализами; стабильность состояния пациента наблюдалась в том случае, если баллы были одинаковыми, или увеличивались, или уменьшались на 0,5 пункта по шкале EDSS; а улучшение состояния пациента наблюдалось в том случае, если баллы снижались на 1,0 пункт по шкале EDSS, и эта динамика сохранялась в течение 24 недель (прогрессирование не могло быть подтверждено во время рецидивов). Оценка прогрессирования нетрудоспособности по шкале EDSS означает нарастающее событие (все будущие события имеют большую величину по сравнению с предыдущей оценкой) (положительной или отрицательной).

Пациенты, выбывшие из исследования в любое время, и даже те, которые никогда не получали назначенного лечения, были обследованы так же, как и все другие участники. Это исследование было разработано в целях получения "весовых" оценок качества, и были разработаны другие подходы для интерпретации результатов. Это исследование завершали через 30 месяцев после начала проведения эксперимента, а клинические анализы проводили на момент начала лечения и через 3, 9, 15, 21 и 24 месяца после лечения. Пациенты также проходили клиническое обследование врачом-неврологом через 48 ч после начала проявления новых симптомов нервного заболевания. Врачом-неврологом были оценены негативные или побочные эффекты, а затем было проведено обследование пациентов и были сделаны все медицинские заключения. Тот же самый врач-невролог определял баллы по шкале EDSS.

Пациенты посещали клинику или приходили на прием к врачу-неврологу в любое время, если у них было подозрение на рецидив, если у них наблюдались какие-либо негативные эффекты, побочные эффекты или аллергические реакции. Вероятность того, что один лечащий врач-невролог будет давать ошибочную оценку результатов, фактически, исключена, поскольку это конкретное исследование включает плацебо-группу и другие три (параллельные) группы; причем это также невозможно, поскольку врач-невролог не может знать о курсе лечения, который проходил каждый из обследуемых пациентов, и о том, в какую группу был включен каждый конкретный пациент.

Первичные конечные точки представляют собой общее число рецидивов и среднее число рецидивов на пациента, наблюдаемых через каждые шесть месяцев от начала проведения исследования и до его за-

вершения, и ARR. Рецидив был определен как новые или повторные симптомы нервного расстройства, которые не ассоциировались с повышенной температурой или инфекцией, и которые проходили по меньшей мере через 24 ч и сопровождалась новыми неврологическими признаками. Рецидивы были подвергнуты лечению метилпреднизолоном путем его внутривенного введения в дозе 1 г в день в течение трех дней и преднизолоном путем его перорального введения в дозе 1 мг/кг массы тела пациента в день по сокращенной схеме в течение трех недель. Ключевая вторичная конечная точка, установленная через два года, представляла собой время до подтверждения прогрессирования нетрудоспособности, определенное как увеличение балла на 1,0 или более по шкале EDSS, подтверждаемое через шесть месяцев (прогрессирование не могло быть подтверждено во время рецидива). Конечную оценку по шкале EDSS делали через шесть месяцев после окончания исследования. Post-hoc-анализ проводили путем обследования пациентов, у которых не наблюдалось новых или обширных T2-поражений головного мозга, на что указывало МРТ-сканирование, проводимое по окончании обследования включенных в протокол участников группы, получавшей наиболее высокоэффективное лечение по сравнению с участниками плацебо-группы. Сравнение проводили с уже имеющимися архивными данными МРТ-сканирования, полученными за три месяца до дня начала проведения испытаний. Полученные МРТ-сканы анализировали слепым методом в аналитическом центре обработки данных МРТ. После завершения испытаний пациенты продолжали обследование в течение еще 12 месяцев, и были получены данные об их рецидивах. Пациентам было настоятельно рекомендовано продолжать свое участие в исследованиях для дальнейшего наблюдения даже, если они прекращали принимать назначенный для исследования лекарственный препарат.

Безопасность оценивали со дня включения пациентов в программу испытания и вплоть до 12 месяцев после завершения испытания. Гематологические и биохимические анализы проводили в день включения пациентов в программу испытания и каждые последующие 12 месяцев, где указанные испытания включали анализы функции почек и печени, а также анализы на уровни холестерина, триглицеридов, глюкозы и электролитов.

Это исследование имело объективные конечные точки в различные предварительно определенные периоды времени. Через каждые шесть месяцев в соответствии с протоколом было зарегистрировано число рецидивов, и были поставлены баллы по шкале EDSS. В частности, исследование было построено так, чтобы баллы по шкале EDSS для каждой лечебной группы были проанализированы для вторичных конечных точек и по сравнению с плацебо, а также путем сравнения степени прогрессирования нетрудоспособности в каждой лечебной группе в течение 24-месячного периода времени до проведения лечения по сравнению со степенью прогрессирования нетрудоспособности во время лечения. В соответствии с той же самой концепцией рецидивы у пациентов каждой лечебной группы были проанализированы для первичных конечных точек и по сравнению с плацебо, а также путем сравнения числа рецидивов и ARR в каждой лечебной группе в течение 24-месячного периода времени до проведения лечения по сравнению с числом рецидивов и ARR во время лечения.

После завершения испытаний (проводимых после исследования) пациентов обследовали в течение еще 12 месяцев (до 31 декабря 2010), и регистрировали случаи возникновения рецидивов. Стандартное медикаментозное лечение пациентов в данных группах проводили в соответствии с приблизительно одинаковым распределением (см. описанный выше протокол испытаний, осуществляемых в соответствии с рандомизированной схемой проведения исследования).

Результаты.

Обследуемая группа пациентов.

Это испытание представляет собой контролируемое рандомизированное клиническое испытание двойным слепым методом, в котором точно определяют клинические конечные точки, и целью которого является продемонстрировать возможные терапевтические и/или вспомогательные терапевтические эффекты при проведении стандартного лечения тремя различными лекарственными препаратами, заключающегося в использовании высоких доз специфического препарата и специфической структурной формы PUFA омега-3/PUFA омега-6, "других" жирных кислот омега-3, MUFA, SFA, витамина А, витамина Е и γ -токоферола в описанных выше комбинациях для лечения РС. Из 80 пациентов 20 пациентов каждой из трех групп получали назначенные лечебные препараты А: PUFA омега-3/PUFA омега-6, "другие" жирные кислоты омега-3, MUFA, SFA, витамин А, витамин Е; В: PUFA омега-3/PUFA омега-6, "другие" жирные кислоты омега-3, MUFA, SFA, витамин А, витамин Е и γ -токоферол; С: γ -токоферол с очищенным оливковым маслом в качестве носителя, а 20 пациентов получали плацебо, то есть только очищенное оливковое масло. Каких-либо значимых различий в основных параметрах, полученных для лечебных групп, не наблюдалось (табл. 1). Также не наблюдалось значимых различий в основных параметрах, полученных для лечебных групп пациентов, которые полностью прошли 30-месячное исследование (прошли все исследование) (табл. 2).

Таблица 2
Демографические и основные характеристики пациентов
перед проведением исследования, то есть для пациентов лечебных
групп, прошедших все испытание полностью

Характеристики	Группа А (n=10)	Группа В (n=10)	Группа С (n=9)	Плацебо (n=12)	Вели- чина Р
Пол					
Мужчины	5 (50%)	3 (70%)	3 (66,6%)	2 (83,3%)	0,419
Женщины	5 (50%)	7 (30%)	6 (33,3%)	10 (16,6%)	
Возраст (годы)					
Средний	36,60	34,80	40,89	39,83	0,572
Интервал	22-65	26-43	29-54	21-58	
Продолжительность заболевания до исследования (годы)					
Средняя	9,70	8,30	11,33	8,67	0,807
Интервал	2-37	2-20	4-24	2-25	
Частота рецидивов до исследования					
Число рецидивов	22	27	16	20	0,241
Среднее	2,20	2,70	1,78	1,67	
Частота рецидивов в год	1,10	1,35	0,89	0,83	
Оценка базового уровня по EDSS для данного исследования					
Средняя	2,65	2,40	2,11	2,16	0,698
Интервал	1,0- 5,5	1,0-4,0	1,0-4,0	1,0-3,5	

Все параметры были оценены в статистическом анализе (дисперсионном, ковариантном) и статистически скорректированы, так, чтобы ложноположительные результаты были полностью исключены. Данные, используемые для анализа результатов, полученных в различные периоды времени в соответствии с протоколом исследования, представлены ниже в табл. 3-11.

Таблица 3
Первичные конечные точки первого и второго года, полученные для частоты
рецидивов у каждого пациента и определенные по клиническим результатам
на основе протокола исследования пациентов лечебной группы, которые
прошли весь курс исследования (полностью завершили исследование)

Параметры	Группа А (N=10)		Группа В (N=10)		Группа С (N=9)		Плацебо (N=12)	
Конечная точка	1у	2у	1у	2у	1у	2у	1у	2у
Число	8	9	4	4	7	6	10	15
рецидивов								
Частота	0,8	0,9	0,4	0,4	0,8	0,7	0,8	1,25
рецидивов в								
год								
% ежегодного	+12,5%		0%		-12,5%		+56,3%	
изменения								
частоты								
рецидивов								
% ежегодного	0%	-28%	-50%	-68%	0%	-44%	N/A	N/A
снижения								
частоты								
рецидивов по								
сравнению с								
плацебо								
Величина Р	0,492		0,014		0,179			

1у - число рецидивов за время проведения лечения в течение 1 года;
2у - число рецидивов за время проведения лечения в течение 2 лет.

Таблица 4
Первичные конечные точки, определенные по клиническим результатам
на основе протокола исследования пациентов лечебной группы,
которые прошли весь курс исследования

Характеристики	Группа А (N=10)	Группа В (N=10)	Группа С (N=9)	Плацебо (N=12)
Период исследования	0-6 мес.	0-6 мес.	0-6 мес.	0-6 мес.
Число рецидивов	3	4	1	4
Частота рецидивов в год	0,60	0,80	0,22	0,67
% различий по сравнению с плацебо	-10,4%	+19,4%	-67,2%	N/A
Период исследования	0-12 мес.	0-12 мес.	0-12 мес.	0-12 мес.
Число рецидивов	8	4	7	10
Частота рецидивов в год	0,80	0,40	0,77	0,83
% различий по сравнению с плацебо	-3,6%	-51,8%	-7,2%	N/A
Период исследования	0-18 мес.	0-18 мес.	0-18 мес.	0-18 мес.
Число рецидивов	12	5	11	16
Частота рецидивов в год	0,80	0,33	0,82	0,89
% различий по сравнению с плацебо	-10%	-62,9%	-7,9%	N/A
Период исследования	0-24 мес.	0-24 мес.	0-24 мес.	0-24 мес.
Число рецидивов	17	8	13	25
Частота рецидивов в год	0,85	0,40	0,72	1,04
% различий по сравнению с плацебо	-18,3%	-61,5%	-30,7%	N/A

Таблица 5
Первичные конечные точки, определенные по клиническим результатам
на основе протокола исследования частоты рецидивов раз в полгода
для пациентов лечебной группы, которые прошли весь курс исследования

Характеристики	Группа А (n=10)	Группа В (n=10)	Группа С (n=9)	Плацебо (n=12)
Период исследования	0-6 мес.	0-6 мес.	0-6 мес.	0-6 мес.
Число рецидивов	3	4	1	4
Частота рецидивов в год	0,60	0,80	0,22	0,67
% различий по сравнению с плацебо	-10,4%	+19,4%	-67,2%	N/A
Период исследования	6-12 мес.	6-12 мес.	6-12 мес.	6-12 мес.
Число рецидивов	5	0	6	6
Частота рецидивов в год	1,00	0	1,33	1,00
% различий по сравнению с плацебо	0%	-100%	+33%	N/A

Период исследования	12-18 мес.	12-18 мес.	12-18 мес.	12-18 мес.
Число рецидивов	4	1	4	6
Частота рецидивов в год	0,80	0,20	0,89	1,00
% различий по сравнению с плацебо	-20%	-80%	-11%	N/A
Период исследования	18-24 мес.	18-24 мес.	18-24 мес.	18-24 мес.
Число рецидивов	5	3	2	9
Частота рецидивов в год	1,00	0,60	0,44	1,50
% различий по сравнению с плацебо	-33,3%	-60%	-70,6%	N/A

Таблица 6

Анализы конечных точек, определенных по клиническим результатам, полученным в исследованиях с участием пациентов лечебных групп, прошедших весь курс исследований с временными окнами, у которых наблюдалось наибольшее различие в частоте рецидивов в год по сравнению с плацебо-группой

Характеристики	Периоды временных «окон» в исследовании						
	D	E	F	G	H	I	J
Группа А число рецидивов	3	5	9	14	4	9	5
Группа В число рецидивов, частота рецидивов в год, % снижения по сравнению с плацебо	4 0,8 +19,4%	0 0 -100%	1 0,1 -90%	4 0,8 -75%	1 0,2 -80%	4 0,8 -68%	3 0,6 60%
Группа С число рецидивов	1	6	10	12	4	6	2
Плацебо, число рецидивов	4	6	12	21	6	15	9
Частота рецидивов в год	0,67	1,0	1,0	1,2	1,0	1,25	1,5

Таблица 7

Сравнение частоты рецидивов у группы пациентов перед проведением исследования и в течение одного года и частоты рецидивов у группы пациентов, полностью прошедших исследование

Характеристики	Группа А		Группа В		Группа С		Плацебо	
-тики	X	Y	X	Y	X	Y	X	Y
Конечная точка	(N=10)		(N=10)		(N=9)		(N=12)	
Общее число рецидивов	22	8	27	4	16	7	20	10
Частота рецидивов в год	1,10	0,80	1,35	0,40	0,88	0,77	0,83	0,83
% изменений	-27,3		-70,4		-12,5		0,0%	

X - общее число рецидивов за 24 месяца до начала исследований;

Y - общее число рецидивов за один год во время исследований.

Таблица 8

Сравнение частоты рецидивов у группы пациентов перед проведением исследования и в течение двух лет и частоты рецидивов у группы пациентов, полностью прошедших исследование

Характеристика	Группа А		Группа В		Группа С		Плече В	
Конечная точка	X	Y	X	Y	X	Y	X	Y
	(N=10)		(N=10)		(N=9)		(N=12)	
Общее число рецидивов	22	17	27	8	16	13	20	25
Частота рецидивов в год	1,10	0,85	1,35	0,40	0,88	0,72	0,83	1,04
% изменений	-22,7		-70,4		-18,2		+25,3%	
Величина P	0,391		0,0006		0,303		0,510	

X - общее число рецидивов за 24 месяца до начала исследований;
Y - общее число рецидивов через один год во время исследований.

Таблица 9

Частота рецидивов в год у пациентов каждой группы в течение 24 месяцев проведения курса лечения и процент различий у пациентов, полностью прошедших исследование, и у пациентов, принимавших плацебо

	Группа А (N=10)	Группа В (N=10)	Группа С (N=9)	Платебс (N=12)
Частота рецидивов в год	0,85	3,40	0,72	1,04
% снижения	-18,2%	-61,5%	-30,8%	N/A
Величина Р	0,486	0,014	0,175	

Таблица 10

Средние баллы прогрессирования заболевания по шкале EDSS у пациентов каждой группы за 24 месяца до начала исследования и от начала исследований и до конца исследований у пациентов каждой группы, полностью прошедших исследование

	Группа А (N=10)	Группа В (N=10)	Группа С (N=9)	Плацибо (N=12)
Средняя степень прогрессирования нетрудоспособности у пациентов, завершивших исследование, за 24 месяца до начала исследования (базовый уровень)	2,05-2,65	1,70-2,40	2,11-2,11	2,08-2,16
% изменения	+29,3%	+41,2%	0%	+3,8%
Средняя степень прогрессирования нетрудоспособности у пациентов, завершивших исследование, от начала исследования до его окончания (после исследования)	2,65-3,30	2,40-2,70	2,11-2,72	2,16-3,33
% изменения	+24,5%	+12,5%	+28,9%	+54,2%
% различий данных до исследования и после исследования	-16,4%	-69,7%	+28,9%	+1326,3%

Таблица 11

Снижение риска прогрессирования нетрудоспособности
у группы пациентов, полностью прошедших исследование

Группа	Увеличение по EDSS на 1 пункт	Абсолютное снижение риска (по сравнению с плацебо)	Процент снижения риска (по сравнению с плацебо)	Величина P
A	4/10 (40%)	18%	31%	0,301
B	1/10 (10%)	48%	83%	0,049
C	2/9 (22%)	36%	62%	0,143
D	7/12 (58%)	-	-	

Все пациенты независимо от продолжительности экспериментального лечения были включены в анализы для пациентов, не прошедших полностью испытание (анализы в зависимости от назначенного лечения) (табл. 12 и 13, представленные ниже).

Таблица 12

Первичные конечные точки для рецидивов, полученные за два года
на основе протокола исследования лечебной группы выбывших пациентов
(в анализе в зависимости от назначенного лечения)

Характерис- тики	Группа А		Группа В		Группа С		Плацебо	
	n=8		n=7		n=10		n=7	
	X	Y	X	Y	X	Y	X	Y
Число	20	14	14	14	27	26	20	13
рецидивов								
Частота	1,25	0,88	1,00	1,00	1,35	1,30	1,42	0,92
рецидивов								
в год								
Величина P	0,306		1,000		0,890		0,226	

X - число рецидивов до начала исследований;
Y - число рецидивов во время исследования.

Таблица 13

Первичные и вторичные конечные точки, полученные за два года
и определенные на основе клинических результатов протокола
исследования общего числа пациентов лечебных групп (в анализе
в зависимости от назначенного лечения)

Характерис- тики	Группа А		Группа В		Группа С		Плацебо	
	n=18		(n=17)		(n=19)		(n=19)	
	X	Y	X	Y	X	Y	X	Y
Число	42	31	41	22	43	39	40	38
рецидивов								
Среднее	2,33	1,72	2,41	1,29	2,26	2,05	2,11	2,00
число								
рецидивов								
Частота	1,17	0,86	1,21	0,65	1,13	1,03	1,06	1,00
рецидивов								
в год								
(ARR)								
Снижение	-26,5%		-46,3%		-8,8%		-5,7%	
ARR (Y-X)								
Величина P	0,200		0,019		0,579		0,443	
Снижение	-14%		-35%		+3%		N/A	
ARR для								
пациентов								
каждой								
группы по								
сравнению								
с плацебо-								
группой по								
окончании								
исследования								
ния (Y для								
каждой								
группы по								
сравнению								

с	У	для			
плацебо)					
Величина Р	0,537	0,104	1,000		
Базовые					
баллы по					
EDSS					
Средняя	2,14-2,53	1,59-2,15	1,97-2,42	2,00-2,39	
степень					
прогресси-					
рования					
нетрудоспо-					
-способности					
у всех					
пациентов					
за 24					
месяца до					
начала					
исследова-					
ния					
(базовый					
уровень)					
%	+18,2%	+35,2%	+22,8%	+19,5%	
увеличения					
Средняя	2,53-2,94	2,15-2,47	2,42-2,79	2,39-2,97	
степень					
прогрессии					
-рования					
нетрудоспо-					
-способности					
у всех					
пациентов					
от начала					
исследова-					
ния до его					
окончания					
(после					
исследова-					
ния)					
%	+16,2%	+14,9%	+15,3%	+24,2%	
увеличения					
% различий	-10,9%	-57,7%	-32,9%	+24,1%	
данных до					
исследова-					
ния и					
после					
исследова-					
ния					

X - период за 24 месяца до начала испытания;

Y - период от начала испытания и до его завершения.

Только 5 пациентов были полностью исключены из исследования до точного определения их первичной конечной точки, а поэтому они не могли быть включены в анализ в зависимости от назначенного лечения, проводимый в соответствии с протоколом исследования. Двумя из выбывших пациентов были пациенты, у которых РР-РС переходил во вторичный прогрессирующий РС (ВП-РС) за годы прохождения исследования, и эти пациенты были исключены из анализа в зависимости от назначенного лечения согласно критериям исключения по протоколу (не существует способа предварительной оценки пациента с РС, если у пациента/пациентки наступала стадия вторичного прогрессирующего РС). Это послужило причиной их принудительного обследования на соответствие обязательным критериям включения в испытание.

Все 30-месячное исследование завершили всего 41 (51%) пациент, и из них 39 (49%) пациентов либо отказались от исследования (выбыли из исследования), либо полностью прекратили свое участие в исследовании. В группе А полностью завершили исследование 13 пациентов, в группе В - 10 пациентов, в группе С - 9 пациентов, а в плацебо-группе - 12 пациентов. Все выбывшие пациенты, за исключением 5 пациентов, которые полностью прекратили исследование, и два пациента, у которых начал развиваться вторичный прогрессирующий РС, проходили обследование до конца испытаний. Эти 32 пациента (7 из плацебо-группы, 8 из группы А, 7 из группы В и 10 из группы С) продолжали обследование и наблюдение, и результаты этого обследования (рецидивы и баллы по EDSS) были включены в статистические анализы в зависимости от назначенного лечения. Был проведен парный статистический анализ для паци-

ентов различных групп и плацебо-группы (так, чтобы результаты сохраняли запланированную мощность критерия), а также были проведены сравнения данных пациентов каждой группы с данными плацебо-группы.

Эффективность.

Частоту рецидивов в год вычисляли следующим образом. Для вычисления частоты рецидивов в год в любой точке число рецидивов у пациентов в этот период времени делили на число дней этого конкретного периода. Результат такого деления умножали на 365 (дней). Частота рецидивов в год сообщалась и многими другими авторами. Хотя этот метод является стандартным для специалистов в данной области, однако он зависит от того факта, сколько прошло времени от первого рецидива до второго рецидива у пациента (то есть по своей природе у одних пациентов рецидивы наблюдаются чаще, чем у других пациентов). Однако, поскольку этот метод был широко описан в литературе, то данные частоты рецидивов в год должны быть включены для сравнения с данными, описанными в других публикациях. Частоту рецидивов в год также вычисляли для всех пациентов (с использованием среднего числа рецидивов), полностью прошедших обследование, методом, аналогичным методу, описанному выше. В табл. 3-9 указаны число рецидивов и средняя частота рецидивов в год после исключения данных, полученных для пациентов, выбывших из исследования в различные периоды времени до и после исследования в соответствии с настоящим изобретением с первичной и вторичной конечными точками. В протоколе испытания (описанного выше) указаны проценты всех участников исследования, которые получали или не получали стандартное лечение на время включения в протокол исследования.

На фиг. 1 указаны проценты всех участников исследования, получавших стандартное лечение или не получавших такого лечения на время включения в протокол исследования.

На фиг. 2 указаны проценты участников исследования, полностью прошедших исследование, которые получали или не получали стандартное лечение на время включения в протокол исследования. В группе А 60% пациентов получали стандартное лечение, а 40% не получали лечения; в группе В 40% пациентов получали стандартное лечение, а 60% не получали лечения; в группе С 67% пациентов получали стандартное лечение, а 33% не получали лечения; а в группе D 50% пациентов получали стандартное лечение, и 50% не получали лечения (незначимые различия, $p=0,799$). В табл. 13 указано общее число пациентов (включая выбывших), участвующих в анализе в зависимости от назначенного лечения.

На фиг. 3 указаны проценты пациентов, прошедших анализ в зависимости от назначенного лечения и получавших или не получавших стандартное лечение по окончании исследования. В группе А 78% пациентов получали стандартное лечение, а 22% не получали лечения, в группе В 59% пациентов получали стандартное лечение, а 41% не получали лечения; в группе С 74% пациентов получали стандартное лечение, а 26% не получали лечения; а в группе D 79% пациентов получали стандартное лечение, а 21% не получали лечения. Исходя из фиг. 3 можно сделать однозначный вывод, что стандартное лечение, применяемое во всех группах, может давать значимый эффект, на что указывает ИТТ-анализ (парный анализ), который, в свою очередь, может влиять на оценку эффективности ИТТ у пациентов группы В по сравнению с плацебо-группой.

После лечения, проводимого в течение одного года, у всех пациентов обследуемых групп, за исключением плацебо-группы, наблюдалось снижение частоты рецидивов в год (первичная конечная точка за один год) (табл. 3). В течение первого года у пациентов группы А частота рецидивов в год составляла 0,8; у пациентов группы В частота рецидивов в год составляла 0,4; а у пациентов группы С частота рецидивов в год составляла 0,8; и такая же частота, то есть 0,8, наблюдалась у пациентов плацебо-группы (группы D). В течение второго года лечения у пациентов лечебной группы А частота рецидивов в год составляла 0,9 (+12,5% по сравнению с первым годом); у пациентов лечебной группы В частота рецидивов в год составляла 0,4 (0,0% по сравнению с первым годом); у пациентов лечебной группы С частота рецидивов в год составляла 0,7 (-12,5% по сравнению с первым годом); а у плацебо-группы частота рецидивов в год увеличивалась на 1,25 (+56,3% по сравнению с первым годом). У пациентов, которые принимали лечебный препарат А, частота рецидивов в год за первый год вообще не снижалась (0,0%) (ARRR - снижение частоты рецидивов в год), а за второй год она снижалась на 28% по сравнению с плацебо-группой; у пациентов, которые принимали лечебный препарат В, частота рецидивов в год (ARRR) за первый год снижалась на 50%, а на второй год она снижалась на 63% по сравнению с плацебо-группой; а у пациентов, которые принимали лечебный препарат С, частота рецидивов в год (ARRR) за первый год не снижалась (0,0%), а на второй год она снижалась на 44% по сравнению с плацебо-группой.

Число рецидивов, меньшее или равное одному рецидиву на пациента, было значимо выше в группе В, принимавшей лечебный препарат В, чем в плацебо-группе, то есть 90% против 42% за два года исследования. Для группы А это соотношение составляло 50% против 42%, а для группы С - 44% против 42%. У пациентов, принимавших лечебный препарат В согласно изобретению, абсолютный риск возникновения рецидивов снижался на 48% точек по сравнению с плацебо-группой. Это означает, что при приеме лечебного препарата В вероятность возникновения одного рецидива или менее за два года повышается на 114% по сравнению с плацебо-группой. Это наблюдение будет даже более убедительным, если учесть, что в начале испытания в группе В только у двух пациентов наблюдалось менее чем 2 рецидива, у двух пациентов наблюдалось два рецидива, то есть по два рецидива у каждого, а у шести пациентов наблюда-

лось 4 рецидива или более. В течение двух лет периода испытания в группе В девять пациентов заканчивали испытание с одним или менее рецидивом, а у одного пациента наблюдалось два рецидива. В начале лечения в плацебо-группе у каждого из шести пациентов наблюдался один рецидив или не наблюдалось ни одного рецидива; у каждого из двух пациентов наблюдалось два рецидива, а у четырех пациентов - три или более рецидивов. Во время лечения в плацебо-группе пять пациентов заканчивали испытание с одним или менее рецидивом, один пациент имел два рецидива, а шесть пациентов имели три или более рецидивов.

Пациентами с двумя или более рецидивами, появившимися за два года до исследования, были 7 из 10 (70%) пациентов группы А, 8 из 10 (80%) пациентов группы В, 6 из 9 (67%) пациентов группы С и 6 из 12 (50%) пациентов плацебо-группы. Пациентами, которые имели два или более рецидивов по окончании испытания, были 5 из 10 (50%) пациентов группы А, 1 из 10 (10%) пациентов группы В, 4 из 9 (44%) пациентов группы С и 7 из 12 (58%) пациентов плацебо-группы. Лечебный препарат В у пациентов, имевших два или более рецидивов, давал снижение абсолютного риска появления рецидивов на 70 % по сравнению с риском, существующим за два года до начала испытания. Соотношение пациентов с ≤ 1 рецидивом в течение двух лет исследования был выше в группе В, чем в плацебо-группе (90% против 42%). Лечебный препарат В снижал вероятность риска возникновения рецидивов у пациента, имевшего >1 рецидива в течение двух лет, на 83% ($p=0,019$) по сравнению плацебо-группой.

В соответствии с вышеуказанными характеристиками групп и исходя из имеющихся в литературе данных о взаимосвязи уже наблюдавшихся рецидивов и вероятности возникновения рецидивов в будущем у пациентов с РС можно предположить, что у пациентов плацебо-группы с менее острой стадией заболевания, которые были включены в исследование (6 пациентов с одним рецидивом или менее, 2 пациента с двумя рецидивами или менее и 4 пациента с тремя рецидивами или более), по сравнению с пациентами группы В (только 2 пациента с одним рецидивом или менее, 2 пациента с двумя рецидивами или менее и 6 пациентов с тремя рецидивами или более), наблюдалась наименее острая стадия заболевания в процессе лечения.

По сравнению с вышеуказанными данными, которые явно продемонстрировали то, что у пациентов группы В, включенных в испытание, наблюдалось гораздо большее число рецидивов в начале исследования и гораздо большая частота рецидивов в год по сравнению с плацебо-группой, полученные авторами результаты после лечения показали обратный результат (абсолютно противоположный). Эти результаты указывают на сильный положительный эффект лечебного препарата В (табл. 9).

Частота рецидивов в год (ARR) за период времени 6, 12, 18 и 24 месяцев лечения пациентов группы В по сравнению с плацебо-группой составляла 0,80 против 0,67 в первые шесть месяцев (отличие от плацебо-группы в +19,4%); 0,40 против 0,83 за 0-12 месяцев (отличие от плацебо-группы в -51,8%); 0,33 против 0,89 за 0-18 месяцев (отличие от плацебо-группы в -62,9%); и 0,4 против 1,04 за 0-24 месяца (отличие от плацебо-группы в -61,5%) (табл. 4) (фиг. 7, рецидив за 6 месяцев). Частота рецидивов в год для группы А по сравнению с плацебо-группой составляла 0,60 против 0,67 в первые шесть месяцев (отличие от плацебо-группы в -10,4%); 0,80 против 0,83 за 0-12 месяцев (отличие от плацебо-группы в -3,6%); 0,80 против 0,89 за 0-18 месяцев (отличие от плацебо-группы в -10%); и 0,85 против 1,04 за 0-24 месяца (отличие от плацебо-группы в -18,3%) (табл. 4). Частота рецидивов в год для группы С по сравнению с плацебо-группой составляла 0,22 против 0,67 в первые шесть месяцев (отличие от плацебо-группы в -67,2%); 0,77 против 0,83 за 0-12 месяцев (отличие от плацебо-группы в -7,2%); 0,82 против 0,89 за 0-18 месяцев (отличие от плацебо-группы в -7,9%); и 0,72 против 1,04 за 0-24 месяца (отличие от плацебо-группы в -30,7%) (табл. 4). Частота рецидивов в год за 6 месяцев лечения для группы В по сравнению с плацебо-группой составляла 0,80 против 0,67 в первые шесть месяцев (отличие от плацебо-группы в +19,4%); 0,00 против 1,00 за вторые шесть месяцев (отличие от плацебо-группы в -100%); 0,20 против 1,00 за третий период в шесть месяцев (отличие от плацебо-группы в -80%); и 0,60 против 1,50 за последние шесть месяцев (отличие от плацебо-группы в -60%) (табл. 5,6). Частота рецидивов в год для группы А по сравнению с контрольной группой составляла 0,60 против 0,67 за первые шесть месяцев (отличие от плацебо-группы в -10,4%); 1,00 против 1,00 за вторые шесть месяцев (отличие от плацебо-группы в 0%); 0,80 против 1,00 за третий период в шесть месяцев (отличие от плацебо-группы в -20%); и 1,00 против 1,50 за последние шесть месяцев (отличие от плацебо-группы в -33,3%) (табл. 5, 6). Частота рецидивов в год для группы С по сравнению с контрольной группой составляла 0,22 против 0,67 за первые шесть месяцев (отличие от плацебо-группы в -67,2%); 1,33 против 1,00 за вторые шесть месяцев (отличие от плацебо-группы в +33%); 0,89 против 1,00 за третий период в шесть месяцев (отличие от плацебо-группы в -11%); и 0,44 против 1,50 за последние шесть месяцев (отличие от плацебо-группы в -70,6%) (табл. 5,6).

Сравнение частоты рецидивов в год, появлявшихся до начала исследования, с частотой рецидивов в год, появлявшихся в течение первого года исследования у пациентов, закончивших испытание, показано в табл. 7. У группы А наблюдалось снижение частоты рецидивов на -27,3%; у группы В - на -70,4%; у группы С - на -12,5% и у плацебо-группы - на 0,0%. В табл. 8 показано сравнение частоты рецидивов в год, появлявшихся до начала исследования, с частотой рецидивов в год, появлявшихся в течение двух лет исследования у пациентов, закончивших испытание. У пациентов группы А наблюдалось снижение

на -22,7% (от 22 рецидивов, наблюдавшихся в течение двух лет до начала испытаний, до 17 рецидивов, наблюдавшихся за два года исследований) $p=0,391$, ДИ 95%, у пациентов группы В наблюдалось снижение на -70,4% (от 27 рецидивов, наблюдавшихся в течение двух лет до начала исследований, до 8 рецидивов, наблюдавшихся за два года исследований), $p=0,0006$, ДИ 95%; у пациентов группы С наблюдалось снижение на -18,2% (от 16 рецидивов, наблюдавшихся в течение двух лет до начала исследований, до 13 рецидивов, наблюдавшихся за два года исследований), $p=0,303$, ДИ 95%, а у пациентов плацебо-группы наблюдалось повышение на +25,3% (от 20 рецидивов, наблюдавшихся в течение двух лет до начала исследований, до 25 рецидивов, наблюдавшихся за два года исследований), $p=0,510$, ДИ 95% (фиг. 4).

Увеличение частоты рецидивов в год, наблюдаемое у пациентов плацебо-группы, значимо отличалось от группы В, где частота рецидивов у пациентов группы В резко снижалась за шесть месяцев, а затем стабилизировалась (фиг. 4, 5). С научной точки зрения этот феномен можно, по всей вероятности, объяснить тем, что жирным кислотам PUFA для достижения ими клинических эффектов может потребоваться 4-6 месяцев. Очевидно, что плацебо-эффект не имеет значения для этих результатов, поскольку такое испытание является контролируемым испытанием, в котором участвуют четыре параллельных группы; причем за первые шесть месяцев исследования, за которые плацебо обычно дает эффект, такой результат не может быть значимым, поскольку в этом испытании первые шесть месяцев используются для нормализации/калибровки. Эти плацебо-эффекты, дающие отклонения в результатах, могли быть оценены только в испытаниях с одной группой без контроля и без периода нормализации, где они считаются недействительными. Какое-либо отклонение в этой точке анализа результатов отсутствует по другой причине, а именно из-за существования трех других параллельных лечебных групп, включенных в исследование, а также в парный статистический анализ. Что касается числа индивидуумов в каждой группе, то авторы должны сказать, что 80 пациентов с РС ($n=20$ на группу), включенные в данное исследование, составляют 20% от всех пациентов с PP-РС, которые являются кандидатами на ДМТ-лечение на Кипре, и это является строгим параметром для статистической мощности исследования. Если испытания были рационально спроектированы и учитывались все соответствующие параметры научных клинических исследований (предложенные Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств, США (FDA) и Европейским агентством по стандартизации и контролю лекарственных препаратов (ЕМА)), то значимость результатов имеет высокую статистическую мощность. Кроме того, три параллельные группы в данном исследовании позволяют проводить динамическое сравнение между этими группами и плацебо-группой.

Главным выводом из всех результатов анализов, проводимых различными способами, является то, что лечебный препарат В дает превосходный эффект с точки зрения его явно положительного воздействия на РС и статистически значимые результаты ($p=0,0006$, 95% доверительный интервал при сравнении с результатами для плацебо-группы, полученными за два года до включения в исследование, и $p=0,014$, 95% доверительный интервал по сравнению с результатами для плацебо-группы, полученными в течение двух лет исследования). Совершенно очевидно, что у пациентов, прошедших лечение препаратом В, число рецидивов значительно снижалось. Группа А имела $p=0,391$ при сравнении с результатами для плацебо-группы, полученными за два года до включения в исследование, и $p=0,486$ при сравнении с результатами для плацебо-группы, полученными в течение двух лет исследования; а группа С имела $p=0,303$ при сравнении с результатами для плацебо-группы, полученными за два года до включения в исследование, и $p=0,175$ при сравнении с результатами для плацебо-группы, полученными в течение двух лет исследования, и эти результаты были аналогичны результатам, полученным для группы В (табл. 8, 9).

У пациентов, участвующих в испытании, а в частности у пациентов группы В, наибольший процент снижения частоты рецидивов по сравнению с плацебо-группой наблюдался (а) в период от 6 до 12 месяцев проведения исследования (снижение на 100%); (б) в период от 6 до 18 месяцев проведения исследования (снижение на 90%) и (с) в период от 6 до 24 месяцев проведения исследования (снижение на 75%) (табл. 6). В такие временные "окна" у пациентов группы В частота рецидивов в год составляла 0,00, 0,10 и 0,30 соответственно. Это означает, что у всех пациентов группы В за период от 6 до 12 месяцев рецидивов не наблюдалось; за период от 6 до 18 месяцев только у 1 пациента из 10 наблюдался 1 рецидив по сравнению с плацебо-группой, в которой у каждого пациента наблюдался 1 рецидив за период от 6 до 12 месяцев, у каждого пациента также наблюдался 1 рецидив за период от 6 до 18 месяцев и у каждого пациента наблюдалось 1,2 рецидива за период от 6 до 24 месяцев. Ни у одного из пациентов двух других параллельных групп (группы А и С) длительное время не наблюдалось никаких рецидивов. Анализы этих результатов позволяют сделать вывод, что лечебный препарат В дает максимальный эффект через первые шесть месяцев проведения исследования, и с этого момента времени этот максимальный эффект сохранялся до конца исследования, то есть частота рецидивов в год поддерживалась на стабильном уровне.

У пациентов плацебо-группы частота рецидивов в год за первые шесть месяцев составляла 0,67, а за вторые шесть месяцев она возрастала до 1,0. Затем, как сообщалось, частота рецидивов в год составляла 1,2, при этом наблюдались некоторые небольшие флуктуации, но всегда в отличие частоты рецидивов в год у данной группы от частоты рецидивов в год у группы В составляло 80-100% (табл. 6, фиг. 10, 12). В

табл. 9 указана частота рецидивов в год в каждой группе в течение 24 месяцев лечения и процент ее отличия от частоты рецидивов в год у плацебо-группы. Для группы А частота рецидивов в год составляла 0,85, то есть на 18,2% ниже, чем у плацебо-группы ($p=0,486$, доверительный интервал 95%), для группы В частота рецидивов в год составляла 0,40, то есть на 61,5% ниже, чем у плацебо-группы ($p=0,014$, доверительный интервал 95%), а для группы С частота рецидивов в год составляла 0,72, то есть на 30,8% ниже, чем у плацебо-группы ($p=0,175$, доверительный интервал 95%).

На фиг. 6, 8, 9 и 16 представлена зависимость числа рецидивов в каждой группе от времени, где группа В явно обнаруживает почти регулярную периодичность/частоту рецидивов с большими временными окнами без рецидивов. Этот феномен имеет важное значение, так как он указывает на то, что все лекарственные средства могут давать явно выраженный позитивный эффект при лечении РС, поскольку для этого заболевания гетерогенность при развитии заболевания у пациентов является скорее правилом, чем исключением.

Этот феномен является уникальным для группы В, поскольку все другие группы вместе с плацебо-группой, которые обнаруживали неравномерную дисперсию рецидивов, обнаруживали наибольшую активность заболевания, причем такая дисперсия рецидивов наблюдалась в течение 2 лет. В группе В все пациенты обнаруживали снижение частоты рецидивов. Из четырех пациентов этой группы, у которых наблюдалось особенно активное заболевание с более чем 4 рецидивами за один год до их включения в испытание, у 3 пациентов наблюдался 1 рецидив, а у одного пациента - 2 рецидива. Важным фактором является то, что пациенты в группе В имели частоту рецидивов в год, составляющую 1,35 в начале исследования, при этом у большинства пациентов наблюдалось 3 и 4 рецидива до начала испытаний, а у пациентов плацебо-группы частота рецидивов в год составляла 0,83, причем у большинства пациентов этой группы наблюдались один или два рецидива до начала испытаний. Как обсуждалось выше, пациенты, у которых наблюдалось увеличение числа рецидивов, такие рецидивы были более серьезными в отличие от пациентов с низкой частотой рецидивов. Так, например, у пациентов с одним рецидивом в течение двух лет отсутствие приступов не являлось редкостью в последующие два года, но, вообще говоря, в медицине и патологии не наблюдалось такого случая, чтобы у индивидуума, имевшего три или более рецидивов в последние два года, число рецидивов снизилось до нуля или одного в последующие два года. В итоге, лечебный препарат В оказывал явно выраженный позитивный эффект при лечении особенно активного заболевания. Такое предположение о вышеуказанном клиническом эффекте было высказано во время проводимых ранее исследований действия PUFA при лечении РС, и эти исследования показали, что наиболее ярко выраженный эффект мог наблюдаться у пациентов с более активным заболеванием. Эти данные о наибольшей частоте рецидивов для пациентов группы В в начале испытания были получены только для выбывших пациентов, поскольку в начале испытаний у пациентов всех групп, участвующих в испытании, наблюдалась приблизительно та же самая средняя частота рецидивов в год.

Пациенты с меньшей активностью заболевания были явными кандидатами на выход из испытаний, поскольку некоторые из них могли ощущать неприятный вкус препарата. С другой стороны, авторами изобретения было высказано предположение, что пациенты в плацебо-группе могли чаще выбывать из испытаний по причине увеличения числа рецидивов, что указывает на отсутствие лечебного эффекта в конкретной группе. Как уже обсуждалось выше, в плацебо-группе за весь период лечения более чем у 60% пациентов (у 7 из 12 пациентов) наблюдалась высокая частота рецидивов, составляющая 3 или более рецидива на одного пациента. Два пациента в плацебо-группе переходили на более интенсивное стандартное медикаментозное лечение. В группе В только у одного пациента наблюдалось два рецидива, а у остальных 90% пациентов рецидивы либо отсутствовали, либо наблюдался только один рецидив. Все пациенты проходили стандартное медикаментозное лечение в соответствии с конкретным протоколом проведения курса лечения, как обсуждалось выше. Число рецидивов через каждые шесть месяцев во время проведения курса лечения пациентов всех групп указано на фиг. 10. Сравнительная частота рецидивов в год (ARR) для всех групп, определенная до начала испытаний, и ее увеличение через каждые шесть месяцев представлены на фиг. 11. ARR с различными временными окнами для пациентов лечебной группы В, полностью прошедших испытание, указаны на фиг. 12, где авторами было явно отмечено, что за весь год, с 6-го по 18-й месяц наблюдался только один рецидив, а частота рецидивов в год для группы В составляла 0,1.

Обследование после испытания (12 месяцев) проводили с 1 января 2010 по 31 декабря 2010. Пациенты всех четырех групп, полностью прошедших испытание, обследовались еще 12 месяцев после завершения испытания (с 1 января 2010 по 31 декабря 2010). Были собраны и оценены все данные по частоте рецидивов.

Для группы А было зарегистрировано пять рецидивов, для группы В - шесть рецидивов, для группы С - пять рецидивов и для группы D (плацебо) - 19 рецидивов. Отсутствие рецидивов у пациентов за период 12 месяцев обнаруживалось: у 70% пациентов группы А, у 70% пациентов группы В, у 55% пациентов группы С и только у 7% пациентов плацебо-группы (у 93% пациентов, полностью прошедших испытание, рецидивы продолжались). За этот период два пациента группы А, два пациента группы В, один пациент группы С и четыре пациента плацебо-группы, то есть группы D, были переведены на лечение лекарственными средствами от РС второго ряда (Tysabri®). Полученные результаты представляют ог-

ромный интерес, и кроме того, подтверждают общие результаты оценок на эффективность клинических испытаний. На основании этих данных были сделаны дополнительные выводы, а именно а) такая эффективность может быть результатом длительного эффекта, достигаемого при лечении, б) у пациентов, вероятно, улучшается качество жизни в течение еще многие лет, в) переход на более сильные лекарственные средства второго ряда может оказаться необязательным, г) данные параметры могут служить дополнительным показателем вероятной ремиелинизации и нейрозащиты, е) у пациентов может наступить длительный период ремиссии благодаря лечению согласно изобретению в отличие от пациентов, получавших только DMT-лечение, и наконец, ф) этот препарат является новым, и отличается от всех существующих препаратов, вводимых в соответствии с курсом лечения, после прерывания которого, как известно, наступает эффект отмены в виде рецидива, и болезнь начинает сразу прогрессировать.

Анализ в зависимости от назначенного лечения.

Анализ в зависимости от назначенного лечения представляет собой первичный анализ на эффективность лечения, проводимый на основе всех имеющихся данных. Он является консервативным подходом, который отражает реальную клиническую практику. Но хотя целью авторов изобретения является достижение эффективности лечения (доказательности их концепции), авторами были также проанализированы результаты, полученные в анализе в зависимости от назначенного лечения. Для большей ясности и понимания настоящего изобретения авторы приводят подробное объяснение полученных результатов.

Феномен выбывания большого числа пациентов из клинических испытаний, проводимых с использованием препаратов, содержащих масла, был обусловлен неприятным вкусом и запахом лекарственного средства и повторялся в проводимом авторами испытании, а также наблюдался во всех предшествующих испытаниях, осуществляемых с использованием масел, даже несмотря на попытку авторов маскировать запах и вкус цитрусовой отдушкой, как обсуждалось ранее. Это не означает, что такой феномен связан с тяжелыми негативными или побочными эффектами. Анализ рецидивов у выбывших пациентов показал, что у пациентов группы А (n=8) наблюдалось 14 рецидивов по окончании испытаний и 20 рецидивов до начала проведения испытаний (ARR составляла 0,88 и 1,25 соответственно, $p=0,306$, ДИ 95%); у пациентов группы В (n=7) наблюдалось 14 рецидивов до окончания испытаний и 14 рецидивов до начала проведения испытаний (ARR составляла 1,00 и 1,00 соответственно, $p=1,000$, ДИ 95%); у пациентов группы С (n=1,0) наблюдалось 26 рецидивов по окончании испытаний и 27 рецидивов до начала проведения испытаний (ARR составляла 1,30 и 1,35 соответственно, $p=0,890$, ДИ 95%); а у пациентов плацебо-группы (n=7) наблюдалось 13 рецидивов по окончании испытаний и 20 рецидивов до начала проведения испытаний (ARR составляла 0,92 и 1,42 соответственно, $p=0,226$, ДИ 95%) (табл. 12). Частота рецидивов в год у всех пациентов (включая выбывших пациентов) группы А (n=18) составляла 1,17 до начала испытаний и 0,86 по окончании испытаний (снижение на 26,5 %), $p=0,200$, ДИ 95%; частота рецидивов в год у группы В (n=17) составляла 1,21 до начала испытаний и 0,65 по окончании испытаний (снижение на 46,3 %), $p=0,019$, ДИ 95%, что является статистически значимым снижением ARR для группы В; частота рецидивов в год у группы С (n=19) составляла 1,13 до начала испытаний и 1,03 по окончании испытаний (снижение на 8,8 %), $p=0,579$, ДИ 95%, а частота рецидивов в год у плацебо-группы (n=19) составляла 1,06 до начала испытаний и 1,00 по окончании испытаний (снижение на 5,7 %), $p=0,443$, ДИ 95% (табл. 13). За двухлетний период испытаний в отличие от плацебо-группы у пациентов группы А наблюдалось снижение частоты рецидивов в год на 14% ($p=0,537$ ДИ 95%), у пациентов группы В наблюдалось снижение частоты рецидивов в год на 35%; $p=0,104$, ДИ 95%), а у пациентов группы С наблюдалось увеличение частоты рецидивов в год на 3% ($p=1,000$, ДИ 95%).

Общая оценка результатов для выбывших пациентов трех групп не выявила каких-либо экстремальных или неожиданных эффектов. Большинство выбывших пациентов в плацебо-группе нуждалось в возобновлении стандартного лечения, которое, вероятно, приводило к уменьшению числа рецидивов. В группах А, В и С были зарегистрированы пациентки с беременностью. Как обсуждалось авторами ранее, эти пациентки ощущали дискомфорт от запаха и вкуса препарата, принимаемого ими в виде сиропа, и основной причиной их выбывания из испытания были вкусовые качества препаратов, а не какие-либо другие тяжелые негативные или побочные эффекты. Как можно видеть (из табл. 13) у выбывших пациентов, включенных в протокол проведения анализа, а в частности у пациентов плацебо-группы, число рецидивов снижалось за весь период лечения по сравнению с числом рецидивов, наблюдаемых до проведения лечения, а также по сравнению с рецидивами у других лечебных групп. Вероятной причиной таких результатов является тот известный факт, что выбывшие пациенты плацебо-группы в большинстве случаев возобновляли стандартное лечение. 43% выбывших пациентов группы В проходили стандартное лечение в начале испытания и продолжали его вплоть до окончания испытания. С другой стороны, 57% выбывших пациентов плацебо-группы проходили стандартное лечение в начале испытания, и этот процент увеличивался до 86% по окончании испытания. Поскольку было обнаружено, что интерфероны и моноклональные антитела снижают частоту рецидивов, то авторы изобретения легко пришли к заключению, что эффект этих лекарственных средств, а в частности, у выбывших пациентов плацебо-группы, оказывал значительное влияние на данные анализа в зависимости от назначенного лечения (ITT).

ITT-анализ всех пациентов выявил, что средний показатель прогрессирования нетрудоспособности пациентов группы А возрастал на 18,2% за два года до начала испытаний и на 16,2% за период испыта-

ний (снижение на 10,9%); средний показатель прогрессирования нетрудоспособности пациентов группы В возрастал на 35,2% за два года до начала испытаний и на 14,9% за период испытаний (снижение на 57,7%); средний показатель прогрессирования нетрудоспособности пациентов группы С возрастал на 22,8% за два года до начала испытаний и на 15,3% за период испытаний (снижение на 32,9%), а средний показатель прогрессирования нетрудоспособности пациентов группы D возрастал на 19,5% за два года до начала испытаний и на 24,2% за период испытаний (увеличение на 24,1%) (табл. 13). Эти величины со всей очевидностью подтверждают ранее сделанное утверждение, что индивидуумы в группе испытаний, которые имели легкую форму заболевания (с низкой частотой рецидивов), выбывали из испытаний только из-за непереносимости вкуса и запаха препарата или по причине беременности. У 7 выбывших пациентов группы В до начала испытаний наблюдалось только 14 рецидивов (легкая форма заболевания), и у них было зарегистрировано то же самое количество приступов в последующие два года (за период исследования). У двух пациентов группы В, которые выбывали в самом начале испытания (до успешного завершения периода нормализации), позже развивалось вторичное прогрессирующее заболевание, и эти пациенты были исключены из анализа результатов (в соответствии с критерием исключения). Один пациент прекращал обследование. Как обсуждалось авторами ранее, значительная часть выбывших пациентов плацебо-группы проходили стандартное медикаментозное лечение (86% выбывших пациентов плацебо-группы принимали интерферон или Tysabri®). Известно, что Tysabri® снижает ARR на 68%, а также снижает вероятность прогрессирования нетрудоспособности на 43%. Этот конкретный факт позитивно влияет на ИТТ-анализ в пользу плацебо-группы. Эти параметры и условия для плацебо-группы и лечебных групп, если они не выявлены в ИТТ-анализе, могут приводить к ложной или к какой-либо другой оценке эффективности лечения. Случаев беременности в плацебо-группе зарегистрировано не было.

ИТТ-анализ всех пациентов выявил, что средний показатель прогрессирования нетрудоспособности пациентов группы А возрастал на 18,2% за два года до начала испытаний и на 16,2% за период испытаний (снижение на 10,9 %); средний показатель прогрессирования нетрудоспособности пациентов группы В возрастал на 35,2% за два года до начала испытаний и на 14,9% за период испытаний (снижение на 57,7%); средний показатель прогрессирования нетрудоспособности пациентов группы С возрастал на 22,8% за два года до начала испытаний и на 15,3% за период испытаний (снижение на 32,9%), а средний показатель прогрессирования нетрудоспособности пациентов группы D возрастал на 19,5% за два года до начала испытаний и на 24,2% за период испытаний (увеличение на 24,1%) (табл. 13). Эти величины со всей очевидностью подтверждают ранее сделанное утверждение, основанное на вероятной причине выбывания пациентов, то есть плохой переносимости вкусовых качеств препарата при лечении данным препаратом и физическом состоянии пациентов. Более конкретно, средняя оценка по шкале EDSS для ИТТ-пациентов за 24 месяца до начала испытаний составляла 1,59 для пациентов группы В и 2,00 для пациентов плацебо-группы (табл. 13). В начале испытаний средняя оценка по шкале EDSS составляла 2,53 для пациентов группы В и 2,39 для пациентов плацебо-группы (табл. 13). Процентное увеличение за указанные годы до начала испытаний и вплоть до дня проведения испытаний составляло 35,2% для пациентов группы В и 19,5% для пациентов плацебо-группы (табл. 13). По окончании двухлетнего периода испытания EDSS для пациентов группы В составлял 2,47, а для пациентов плацебо-группы - 2,97. Процентное увеличение за период лечения составляло 14,9% для пациентов группы В, и 24,2% для пациентов плацебо-группы (табл. 13). Сравнение прогрессирования нетрудоспособности по шкале EDSS для группы В и для группы D, то есть плацебо-группы, за два года до начала испытаний выявило заметное ухудшение состояния пациентов группы В по шкале EDSS. Сравнение прогрессирования нетрудоспособности по шкале EDSS для группы В и для группы D, то есть плацебо-группы, за 2-летний период лечения, проводимого авторами настоящего изобретения, выявило резкое снижение прогрессирования нетрудоспособности у пациентов группы В в случае проведения лечения препаратом В. Оценка степени прогрессирования нетрудоспособности за 24 месяца до начала испытаний (за два года до начала испытаний) по сравнению со степенью прогрессирования нетрудоспособности за 24 месяца проведения испытаний (за двухлетний период проведения испытаний) для пациентов группы В снижалась на 57,7%, а для плацебо-группы возрастала на 24,1%, и это различие было значимым даже для ИТТ-анализа.

Что касается степени прогрессирования нетрудоспособности (ИТТ) всех пациентов в каждой группе, то авторами настоящего изобретения был сделан вывод, что на результаты анализа могут позитивно влиять несколько факторов, главным образом, характеристики выбывших пациентов (число пациентов, перешедших на стандартное лечение или лечение препаратом второго ряда, Tysabri®). Все эти параметры, как подробно обсуждалось ранее, оказывают сильное непредсказуемое влияние на оценку результатов эффективности лечения в пользу плацебо-группы и против группы, проходившей лечение препаратом В. Хотя все эти параметры дают результаты в пользу плацебо-группы, однако, ИТТ-анализ показал, что лечение пациентов в группе В имело высокую значимую эффективность по сравнению с результатами, полученными для плацебо-группы даже для ИТТ.

Прогрессирование нетрудоспособности по шкале EDSS до и во время лечения пациентов, полностью прошедших испытание.

Непрерывное прогрессирование нетрудоспособности в течение двух лет (вторичная конечная точка

за два года) было значительно меньше при медикаментозном лечении пациентов препаратом В, чем в плацебо-группе (см. фиг. 13-15). За два года интегральная вероятность прогрессирования на один пункт по шкале EDSS (исходя из анализа Каплана-Мейера) составляет 10% (1/10) в группе, которая получала препарат В, и 58% (7/12) в плацебо-группе ($p=0,049$, доверительный интервал 95%, статистически значимая вероятность), что означает снижение на 48% точек (квантилей) (снижение абсолютного риска) или относительное снижение (снижение относительного риска) на 83% риска непрерывного прогрессирования нетрудоспособности в лечебной группе В (табл. 11). Для группы А интегральная вероятность прогрессирования нетрудоспособности составляла 40% (4/10) ($p=0,301$, доверительный интервал 95%), что означает снижение на 18% точек (снижение абсолютного риска) или относительное снижение (снижение относительного риска) на 31% риска непрерывного прогрессирования нетрудоспособности (табл. 11). Для группы С интегральная вероятность прогрессирования нетрудоспособности (исходя из анализа Каплана-Мейера) составляла 22% (2/9) ($p=0,143$, доверительный интервал 95%), что означает снижение на 36% точек (снижение абсолютного риска) или относительное снижение (снижение относительного риска) на 62% риска непрерывного прогрессирования нетрудоспособности (табл. 11).

Средняя оценка по шкале EDSS для пациентов, полностью прошедших испытание, за 24 месяца до начала испытаний составляла 2,05 для пациентов группы А, 1,70 для пациентов группы В, 2,11 для пациентов группы С и 2,08 для пациентов плацебо-группы (табл. 10). В начале испытаний средняя оценка по шкале EDSS составляла 2,65 для пациентов группы А, 2,40 для пациентов группы В, 2,11 для пациентов группы С и 2,16 для пациентов плацебо-группы (табл. 10). Процентное увеличение за указанные годы до начала испытаний составляло 29,3% для пациентов группы А, 41,2% для пациентов группы В, 0,0% для пациентов группы С и 3,8% для пациентов плацебо-группы (табл. 10). По окончании двухлетнего периода испытания EDSS для пациентов группы А составляла 3,30, для пациентов группы В - 2,70, для пациентов группы С - 2,72, а для плацебо-группы - 3,33, а процентное увеличение за период лечения составляло 24,5% для пациентов группы А, 12,5% для пациентов группы В, 28,9% для пациентов группы С и 54,2% для пациентов плацебо-группы (табл. 10). Сравнение прогрессирования нетрудоспособности по шкале EDSS для группы В (увеличение на 41,2%) и для плацебо-группы (увеличение на 3,8%) за два года до начала испытаний выявило заметное ухудшение состояния пациентов группы В по шкале EDSS. Сравнение прогрессирования нетрудоспособности по шкале EDSS для группы В во время испытаний (увеличение на 32,5%) и для плацебо-группы во время испытаний (увеличение на 54,2%), проводимое авторами настоящего изобретения, выявило резкое снижение прогрессирования нетрудоспособности у пациентов группы В в случае проведения лечения препаратом В. Степень прогрессирования нетрудоспособности в группе А снижалась с 29,3% (до начала испытаний) до 24,5% (после испытаний), а в группе С она увеличивалась с 0% (до начала испытаний) до 28,9% (после испытаний). Оценка степени прогрессирования нетрудоспособности за 24 месяца до начала испытаний (перед испытанием) по сравнению со степенью прогрессирования нетрудоспособности в течение 24 месяцев проведения испытаний (после испытаний) для группы А снижалась на 16,4%, для пациентов группы В она снижалась на 69,7%, для пациентов группы С она возрастала на 28,9%, а для плацебо-группы она возрастала на 132,3%. Из 10 пациентов группы А у четырех пациентов наблюдалось увеличение на 1 пункт по шкале EDSS, а у 6 пациентов сохранялось стабильное состояние. Из 10 пациентов группы В у девяти пациентов сохранялось стабильное состояние, а у одного пациента наблюдалось ухудшение на 1 пункт по шкале EDSS. Из девяти пациентов группы С у двух пациентов наблюдалось ухудшение состояния, и у семи пациентов сохранялось стабильное состояние, а из 12 пациентов в плацебо-группе у семи пациентов наблюдалось ухудшение состояния, и у пяти пациентов сохранялось стабильное состояние. В течение двух лет (время проведения клинического испытания) лечение препаратом В по сравнению с плацебо показало, что только у 17% пациентов в группе В наблюдался повышенный риск ухудшения нетрудоспособности, а приблизительно у 83% пациентов сохранялось стабильное состояние.

МРТ.

МРТ-исследование на новые или обширные Т2-нагруженные поражения было включено как вторичная конечная точка для пациентов, которые недавно уже проходили МРТ-сканирование на время их включения в испытания (по результатам их обычного медицинского обследования), для сравнения с результатами МРТ-сканирования тех же самых пациентов в конце исследования. Полученные результаты подтвердили общие выводы, сделанные исходя из исследования и заключающиеся в том, что лечение препаратом В оказывает благоприятное действие в отношении подавления активности заболевания, поскольку было установлено, что только у 28% пациентов группы В, но при этом, у 67% пациентов контрольной плацебо-группы D наблюдались новые или обширные Т2-нагруженные поражения (снижение приблизительно на 40% точек, снижение относительного риска на 58%). Кроме того, результаты МРТ-сканирования показали, что развитие новых или обширных поражений коррелирует с различием в данных по ARR и прогрессированию нетрудоспособности.

Безопасность.

За 30 месяцев проведения исследований каких-либо заметных побочных эффектов у пациентов любой группы не обнаруживалось. Согласно опросу причиной выбывания из испытания были только неприятные вкусовые ощущения и запах препаратов. У двух пациентов наблюдалась тошнота. Ни один из

биохимических анализов и анализов крови не выявил каких-либо патологий. Не сообщалось также о каких-либо аллергических реакциях.

Статистические анализы.

При небольшом объеме статистического анализа клинических испытаний для подтверждения достоверности результатов необходимо применять несколько статистических методов. В данном случае для анализа рецидивов было применено три различных статистических метода, а именно статистический метод пуассоновской регрессии, статистический метод квазипуассоновской регрессии и статистический метод процентных различий; и три различных статистических метода для анализа оценок по шкале EDSS, а именно метод пропорциональных рисков прогрессирования (Каплана-Мейера), метод среднего изменения оценок по шкале EDSS для групп пациентов (ранговый критерий Уилкоксона) и статистический метод для серии экспериментов, который позже был предложен группой исследователей Гарварда и был применен в работе специалистов по статистике, сотрудничающих с авторами изобретения (Micha Mandel et al. 2007). Более конкретно, была использована модель логистической регрессии с применением метода правдоподобия и методов квадратуры Гаусса-Эрмита. Статистический метод процентных различий был также применен для оценки прогрессирования по шкале EDSS. Все применяемые методы давали приблизительно один и тот же результат, где статистически значимая эффективность ($p < 0,05$, ДИ 95%) лечения препаратом В составляла ~80%, статистическая мощность $\alpha = 0,05$ (post-hoc).

Обсуждение.

Рассеянный склероз (РС) представляет собой воспалительное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), которое приводит к разрушению миелина, олигодендроцитов (миелинообразующих клеток ЦНС) и аксонов, и имеет неясную этиологию. Указанное заболевание после его точной идентификации рассматривается как иммуноопосредуемое заболевание, при котором иммунные клетки атакуют миелиновые фрагменты нейронов. Считается, что Т-клетки и макрофаги участвуют в демиелинизации по различным механизмам. В-клетки оказывают непосредственное влияние на регуляцию иммунной системы и деструкцию головного мозга. В-клетки секретируют интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-10 (IL-10), фактор некроза опухоли (TNF- α) и хемокины. В-клетки также экспрессируют высокие уровни костимулирующих молекул (CD80) у пациентов с рецидивирующим РС. В результате, эти клетки становятся активными антигенпрезентирующими клетками (АПК), поскольку они направлены исключительно на специфические антигены. Недавно полученные данные позволяют предположить, что апоптоз олигодендроцитов представляет собой первичное событие, сопровождающееся активацией микроглиальных клеток. Затем Т-клетки и макрофаги активируются и мигрируют в область поражения. Важными патологическими механизмами, участвующими в развитии РС, являются иммуноопосредованное воспаление, окислительный стресс и эксайтотоксичность. Все эти механизмы могут вносить свой вклад в поражение олигодендроцитов и нейронов и даже вызывать гибель клеток и тем самым стимулировать прогрессирование заболевания.

Лечебный препарат В (акроним "PLP 10") представляет собой препарат, который отличается от любого известного препарата тем, что он содержит EPA, DHA, LA, GLA, другие PUFA, MUFA, SFA омега-3, витамин А, витамин Е и γ -токоферол, и обладает статистически значимой эффективностью в отношении лечения, которая во много раз выше эффективности известных препаратов. Этот препарат снижает вероятность прогрессирования нетрудоспособности у пациента на один пункт по шкале EDSS на 83% по сравнению с плацебо. Лечение этим препаратом дает значительное преимущество по сравнению со стандартной терапией, такой как DMT, которая уменьшает вероятность прогрессирования нетрудоспособности на 18%.

У пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом лечение препаратом В приводит к значительному снижению риска прогрессирования нетрудоспособности и к снижению частоты рецидивов в год за два года лечения. Положительный эффект лечения препаратом В был выше, чем эффект от любого стандартного медикаментозного лечения слабо действующим препаратом, и давал такой же эффект, как и терапия более токсичными препаратами второго ряда или даже лучший эффект, но при этом он не вызывает тяжелых побочных эффектов, присущих этим препаратам. Эффект лечения препаратом В был замечен уже через шесть месяцев лечения и сохранялся в процессе всего исследования. За последние 20 лет модифицирующая заболевание терапия стала краеугольным камнем для лечения пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом. Двухлетние испытания способов терапии, которые проводятся в настоящее время (с использованием продуктов интерферона-бета и ацетата глатирамера), показали, что эти агенты способствуют снижению частоты рецидивов в год приблизительно на одну треть (PRISMS Study Group., 1998, OWIMS, 1999, Yong V.W. et al., 1998, Beck R.W. et al., 1992). Кроме того, испытания фазы IV, то есть постмаркетинговые испытания, показали, что 30%-ное снижение частоты рецидивов в год сохранялось приблизительно от 10 до 25 лет и вплоть до сегодняшнего дня, при этом какого-либо значительного влияния на прогрессирование по EDSS не наблюдалось. Следовательно, необходимость в более эффективном лечении рецидивирующего рассеянного склероза остается актуальной.

Такое конкретное лечение препаратом В улучшает качество жизни пациентов в течение многих лет, а особенно, если оно проводится уже на ранних стадиях развития заболевания. Исследование, проводи-

мое авторами изобретения, дает убедительное доказательство того, что лечение пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом с использованием препарата В приводит к значительному снижению:

(а) вероятности риска прогрессирования нетрудоспособности на один пункт по шкале EDSS на 83% по сравнению с вероятностью, наблюдаемой у пациентов в контрольной плацебо-группе (у 83% сохранялось стабильное состояние по сравнению с пациентами плацебо-группы);

(б) развития клинических рецидивов у пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом (снижение частоты рецидивов в год приблизительно на 61,5% по сравнению с плацебо и более чем на 70,4% по сравнению с частотой рецидивов в год, возникающих за два года до начала испытаний); и

(с) появления новых или обширных Т2-поражений (различие приблизительно на 40% точек по сравнению с плацебо согласно МРТ-анализу головного мозга). Исходя из ранее описанных наблюдений и результатов, полученных авторами, можно сделать вывод, что эффект лечебного препарата В на ранних стадиях развития заболевания заключается в значительном улучшении состояния пациента с РС при его лечении этим препаратом.

Благодаря установленной высокой эффективности препарата В, его природе и отсутствию побочных эффектов этот лечебный препарат В может быть использован в качестве превентивного средства для лечения указанного заболевания в продромальной фазе и для улучшения состояния пациентов при лечении других комплексных нейродегенеративных заболеваний и РС.

Лечебный препарат В может способствовать повышению уровня ремиелинизации и нейрозащиты и тем самым вносить свой вклад в повышение оценки по шкале EDSS в описанном авторами испытании. Кроме того, полученные авторами данные показали, что эффективность этого препарата наблюдалась сразу после его введения и сохранялась в процессе всего курса лечения. В течение 30-месячного периода обследования в данном испытании (включая период нормализации) лечебный препарат В показал превосходные результаты в отношении безопасности и не давал каких-либо зарегистрированных тяжелых побочных эффектов. Безопасность является основной важной характеристикой, необходимой для проведения лечения, и то, что препарат согласно изобретению представляет собой единственный препарат, который не дает каких-либо других побочных эффектов, является, бесспорно, уже установленным фактом.

Исходя из результатов описанного клинического исследования можно сделать однозначный вывод, что частота рецидивов в год значительно снижается при применении этого конкретного лечебного препарата В. Продолжительные обследования пациентов во время длительного лечения лечебным препаратом В займут лучшее место в арсенале методов лечения рецидивирующего рассеянного склероза. Очевидно, что препарат В (и подобные препараты, описанные в настоящей заявке) будет наилучшим выбором лечебных препаратов из ограниченного числа существующих лекарственных средств для лечения РС.

Результаты такого клинического испытания являются исключительно ценными, поскольку до сих пор никогда не проводилось каких-либо подобных исследований и даже не было опубликовано каких-либо убедительных данных о взаимосвязи между режимом питания и метаболическими, иммунологическими и нейробиологическими аспектами РС, а поэтому авторы изобретения впервые начали понимать, что явно не связанные друг с другом аспекты РС, а в частности пищевые жиры, дают благоприятные эффекты при лечении РС. По окончании 2-летнего испытания препарат согласно изобретению давал снижение частоты рецидивов в год на 61,5% по сравнению с плацебо.

Препарат согласно изобретению способствует снижению вероятности прогрессирования нетрудоспособности пациента на один пункт по шкале EDSS на 83% по сравнению с плацебо. Препарат согласно изобретению также отличается от известных препаратов тем, что, как было неожиданно обнаружено, его эффективность также заключается в длительных периодах без рецидивов в отличие от плацебо (с периодической и регулярной частотой рецидивов).

При использовании этого препарата в качестве адъюванта наблюдается долговременный эффект, который является почти таким же, как эффект от лекарственного средства второго ряда для лечения РС, или даже лучше. Это подтверждается результатами, полученными путем сбора данных через 12 месяцев (после исследования). При этом существует высокая вероятность ремиелинизации и нейрозащиты. ИТТ-анализ подтверждает эти результаты. Обследование пациентов, участвующих в испытании, представляет собой обследование, которое проводили в течение не более чем 5 лет (обследование за 2 года до начала испытания+2 года испытания+обследование в течение 1 года после испытания), и которое придавало данному исследованию более высокую динамичность и мощность в отношении оценки результатов и подтверждения выводов, сделанных на основании этих результатов.

Лечебный препарат В способствует повышению вероятности снижения частоты рецидивов до одного или менее за двухлетний период на 114% по сравнению с плацебо (см. фиг. 11, 12). Непрерывное прогрессирование нетрудоспособности за два года было значительно меньше у пациентов в лечебной группе, принимавшей препарат В, чем в плацебо-группе.

Относительный риск непрерывного прогрессирования нетрудоспособности снижался на 83% по сравнению с плацебо. Это означает, что только 17% пациентов, принимавших лечебный препарат В, имели риск увеличения нетрудоспособности, а приблизительно 83% пациентов обнаруживали стабиль-

ное состояние то сравнению с пациентами плацебо-группы. Таким образом, эти результаты однозначно подтвердили и продемонстрировали, что конкретная схема приема данного лечебного препарата дает высокий терапевтический эффект, который превышает терапевтический эффект каких-либо известных препаратов и не вызывает побочных эффектов.

В данной заявке авторами настоящего изобретения был описан полученный ими препарат для лечения РС, который является эффективным, поскольку он оказывает одновременное и эффективное действие на функционирование общих патофизиологических путей и нейродегенеративных механизмов и в то же самое время управляет активацией путей восстановления и нейрозащиты, которые оказывают значительное влияние на этиологию и развитие нейродегенеративных заболеваний и аутоиммунных заболеваний/расстройств широкого ряда. Препаратом согласно изобретению является препарат для лечения РС, который был впервые разработан с учетом таких факторов, как комплексная многофакторная природа заболевания и взаимосвязь цепи событий и факторов, в соответствии с медицинской концепцией, построенной на модели биологических систем и систем питания, и который представляет собой новое средство для безопасного и более эффективного лечения комплексных многофакторных заболеваний и РС.

Кроме того, лечебный препарат В может представлять собой эффективное средство для лечения РС других типов (первичного прогрессирующего, вторичного прогрессирующего и прогрессирующего-рецидивирующего РС).

Все документы, включая публикации, патентные заявки и патенты, цитируемые в настоящей заявке, во всей своей полноте вводятся в настоящее описание посредством ссылки, так как если бы каждый из перечисленных документов был отдельно и конкретно введен в настоящее описание посредством ссылки.

Объекты, упомянутые в контексте описания, могут присутствовать как в единственном числе, так и во множественном числе, если это явно не противоречит контексту изобретения. Все описанные здесь методы могут быть осуществлены в любом порядке, если это не оговорено особо и если это явно не противоречит контексту изобретения. Любой используемый здесь пример, или все примеры, или любое типичное словосочетание (например, "такой как", "предпочтительно", "преимущественно", "в частности") приводятся лишь для лучшего понимания изобретения и не должны рассматриваться как ограничение объема изобретения, если это не выходит за рамки формулы изобретения. Ни одно выражение, употребляемое в описании настоящего изобретения, не должно быть сформулировано так, чтобы оно указывало на какой-либо незаявленный элемент, играющий главную роль в практическом осуществлении настоящего изобретения.

В данной заявке описаны альтернативные варианты настоящего изобретения, которые, по мнению авторов, включают наилучший способ осуществления изобретения. В указанные варианты могут быть внесены модификации, которые будут очевидными для среднего специалиста в данной области после прочтения им описания изобретения, представленного выше. Авторы настоящего изобретения надеются, что специалист в данной области может использовать такие варианты, если он сочтет это необходимым; при этом авторы не исключают, что способ осуществления настоящего изобретения может отличаться от конкретно описанного здесь способа.

В соответствии с этим настоящее изобретение включает все модификации и эквиваленты рассматриваемого объекта, заявленного в прилагаемой формуле изобретения, если это позволяют применяемые правовые нормы. Кроме того, в объем настоящего изобретения входит любая комбинация вышеописанных элементов во всех возможных их вариантах, если это не оговорено особо и если это явно не противоречит контексту изобретения.

Указанные отдельные численные значения являются приблизительными, на что указывает слово "около" или "приблизительно". Аналогичным образом, численные значения, указанные в настоящей заявке в различных интервалах, если это не оговорено особо, являются приближенными, то есть входят в интервалы, максимальные и минимальные значения которых даны как приближенные, на что указывает слово "около" или "приблизительно". Таким образом, для достижения в основном тех же результатов, которые получают с применением указанных интервалов, могут быть использованы варианты, которые выше и ниже величин в указанных интервалах. Используемые здесь термины "около" и "приблизительно", если они относятся к численной величине, употребляются в своем общепринятом значении, понятном среднему специалисту в области, наиболее близкой к области рассматриваемого объекта изобретения, или в области, относящейся к рассматриваемым численным интервалам или элементам. Выход количественных величин за пределы строгих численных пределов зависит от многих факторов. Так, например, некоторые из этих факторов, которые могут рассматриваться, включают критичность элемента и/или влияние величины изменчивости на свойства заявленного объекта, а также другие рассматриваемые варианты, известные специалистам. Использование словосочетания "различные количества" значимых цифр для различных численных значений не означает ограничения в применении слов "около" или "приблизительно", которые служат для расширения численной величины. Таким образом, слова "около" или "приблизительно", как общие термины, расширяют численное значение. Кроме того, указанные интервалы рассматриваются как непрерывные интервалы, включающие каждую величину между мини-

мальными и максимальными значениями, а также величины, выходящие за указанные интервалы и рассматриваемые в определении терминов "около" или "приблизительно". Таким образом, описание интервалов величин рассматривается как упрощенный метод отдельного указания каждой отдельной величины, входящей в данный интервал, если это не оговорено особо, где каждая отдельная величина входит в данное описание, как если бы она была указана отдельно.

Очевидно, что любые интервалы, отношения и интервалы отношений, которые могут быть образованы любыми описанными здесь величинами или образовываться из этих величин, также представляют собой варианты изобретения и являются частью изобретения, как если бы они были указаны конкретно. Эти варианты включают интервалы, которые могут быть образованы и которые включают или не включают точно указанные верхние и/или нижние границы таких интервалов. В соответствии с этим для среднего специалиста в области, наиболее близкой к области определения интервалов, отношений или интервалов отношений, очевидно, что такие величины являются просто отклонениями от представленных здесь данных.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Жидкая пероральная фармацевтическая композиция, содержащая длинноцепочечную фракцию полиненасыщенной жирной кислоты (PUFA), содержащую эйкозапентаеновую кислоту (EPA), докозагексаеновую кислоту (DHA), линолевую кислоту (LA) и гамма-линоленовую кислоту (GLA), где соотношение LA к GLA составляет от 1:1 до 3:1 мас./мас.; одну или несколько других PUFA омега-3; одну или несколько моновенасыщенных жирных кислот (MUFA); терапевтически эффективное количество гамма-токоферола, где гамма-токоферол присутствует в количестве от 100 до 3000 мг.
2. Композиция по п.1, дополнительно содержащая насыщенную жирную кислоту (SFA).
3. Композиция по п.1, дополнительно содержащая витамин, выбранный из группы, состоящей из витамина А, витамина Е.
4. Композиция по п.1, где EPA присутствует в количестве, составляющем от 500 до 5000 мг.
5. Композиция по п.1, где DHA присутствует в количестве, составляющем от 1000 до 12000 мг.
6. Композиция по п.1, где LA присутствует в количестве, составляющем от 1000 до 10600 мг.
7. Композиция по п.1, где GLA присутствует в количестве, составляющем от 1000 до 16000 мг.
8. Композиция по п.1, дополнительно содержащая бета-каротин.
9. Композиция по п.8, где бета-каротин присутствует в количестве, составляющем от 0,1 до 5 мг.
10. Композиция по п.1, где моновенасыщенная жирная кислота выбрана из группы, состоящей из 18:1 (олеиновой кислоты), 20:1 (эйкозеновой кислоты), 22:1 (докозеновой кислоты), 24:1 (тетракозеновой кислоты) и их смесей.
11. Композиция по п.2, где SFA выбрана из группы, состоящей из 16:0 (пальмитиновой кислоты), 18:0 (стеариновой кислоты) и их смесей.
12. Композиция по п.1, где другая PUFA омега-3 выбрана из группы, состоящей из 18:3 (альфа-линоленовой кислоты), 18:4 (стеаридоновой кислоты), 20:4 (эйкозатетраеновой кислоты), 22:5 (докозапентаеновой кислоты) и их смесей.
13. Композиция по п.12, где другая PUFA омега-3 присутствует в количестве, составляющем от 100 до 2500 мг.
14. Композиция по п.12, где другая PUFA омега-3 присутствует в количестве, составляющем от 300 до 2000 мг.
15. Композиция по п.12, где другая PUFA омега-3 присутствует в количестве, составляющем от 600 до 1000 мг.
16. Композиция по п.1, где MUFA присутствует в количестве, составляющем от 100 до 3500 мг.
17. Композиция по п.1, где MUFA присутствует в количестве, составляющем от 750 до 3500 мг.
18. Композиция по п.1, где MUFA присутствует в количестве, составляющем от 1500 до 3500 мг.
19. Композиция по п.11, где SFA присутствует в количестве, составляющем от 500 до 2000 мг.
20. Жидкая пероральная фармацевтическая композиция, содержащая:
 - a) приблизительно 1650 мг EPA;
 - b) приблизительно 4650 мг DHA;
 - c) приблизительно 3850 мг LA;
 - d) приблизительно 2000 мг GLA;
 - e) приблизительно 760 мг гамма-токоферола и
 - f) приблизительно 22 мг витамина Е.
21. Жидкая пероральная фармацевтическая композиция, содержащая:
 - a) приблизительно 1650 мг EPA;
 - b) приблизительно 4650 мг DHA;
 - c) приблизительно 2000 мг GLA;

- d) приблизительно 3850 мг LA;
 e) приблизительно 600 мг других PUFA омега-3, содержащих:
 i) альфа-линоленовую кислоту (C18:3n-3) приблизительно 37 мг;
 ii) стеарионовую кислоту (C18:4n-3) приблизительно 73 мг;
 iii) эйкозатетраеновую кислоту (C20:4n-3) приблизительно 98 мг;
 iv) докозапентаеновую кислоту (C22:5n-3) приблизительно 392 мг;
 f) MUFA, содержащие:
 i) 18:1 приблизительно 1300 мг;
 ii) 20:1 приблизительно 250 мг;
 iii) 22:1 приблизительно 82 мг;
 iv) 24:1 приблизительно 82 мг;
 g) SFA, содержащие:
 i) 18:0 приблизительно 160 мг;
 ii) 16:0 приблизительно 650 мг;
 h) витамин А приблизительно 0,6 мг;
 i) витамин Е приблизительно 22 мг;
 j) гамма-токоферол приблизительно 760 мг.

22. Способ лечения или предупреждения нейродегенеративного заболевания у человека, нуждающегося в терапии, включающей введение указанному индивидууму эффективного количества жидкой фармацевтической композиции, содержащей:

- a) от 500 до 5000 мг EPA;
 b) от 1000 до 12000 мг DHA;
 c) от 1000 до 10600 мг LA;
 d) от 1000 до 16000 мг GLA и
 e) от 100 до 3000 мг гамма-токоферола.

23. Способ по п.22, где указанную композицию вводят один раз в день.

24. Способ по п.22, где указанную композицию вводят один раз в день в течение более чем 30 дней.

25. Способ по п.22, где указанным заболеванием является рассеянный склероз.

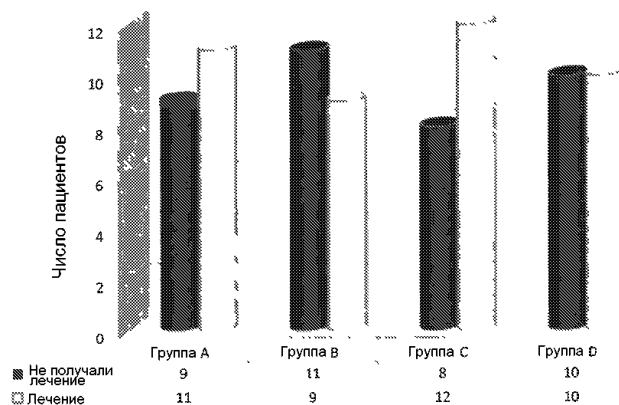
26. Способ по п.22, где указанная композиция содержит:

- a) приблизительно 1650 мг EPA;
 b) приблизительно 4650 мг DHA;
 c) приблизительно 3850 мг LA;
 d) приблизительно 2000 мг GLA;
 e) приблизительно 760 мг гамма-токоферола;
 f) приблизительно 22 мг витамина Е и
 g) приблизительно 0,6 мг бета-каротина.

27. Способ по п.22, где указанную композицию непрерывно вводят в течение более чем 60 дней.

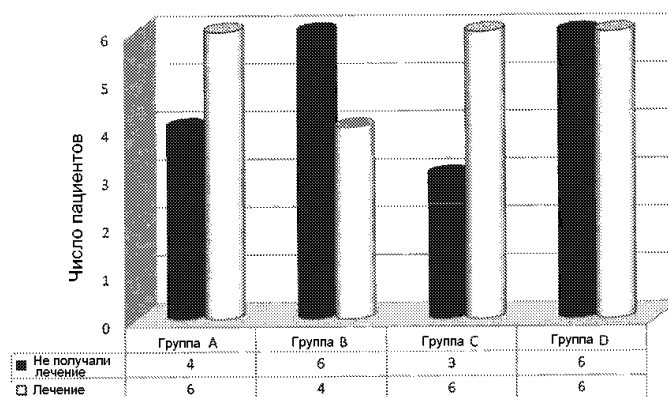
28. Способ по п.22, где введение приводит к замедлению прогрессирования указанного заболевания.

Общее исследование индивидуумов, получавших традиционное лечение, и индивидуумов, не получавших лечения до начала испытаний



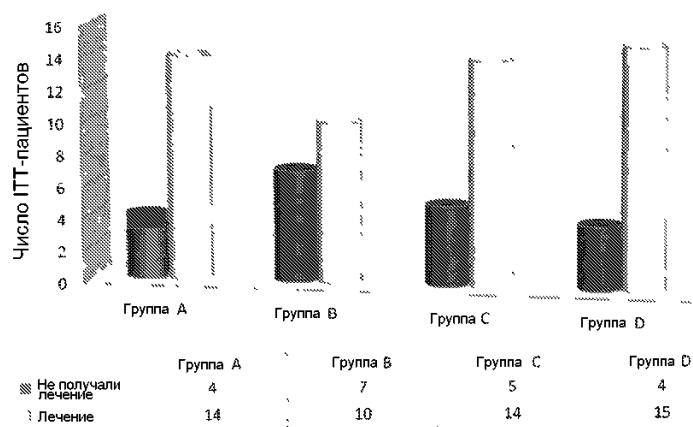
Фиг. 1

Общее исследование индивидуумов, получавших традиционное лечение и полностью прошедших испытание, и индивидуумов, не получавших лечения до начала испытаний



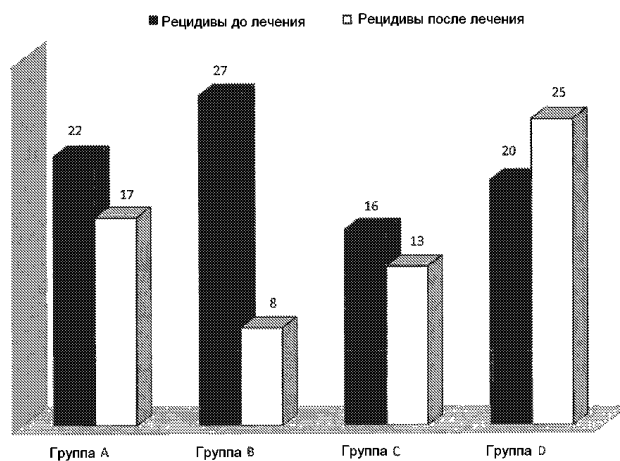
Фиг. 2

Данные анализа в зависимости от назначенного лечения для индивидуумов, получавших традиционное лечение и индивидуумов, не получавших лечения по окончании испытаний

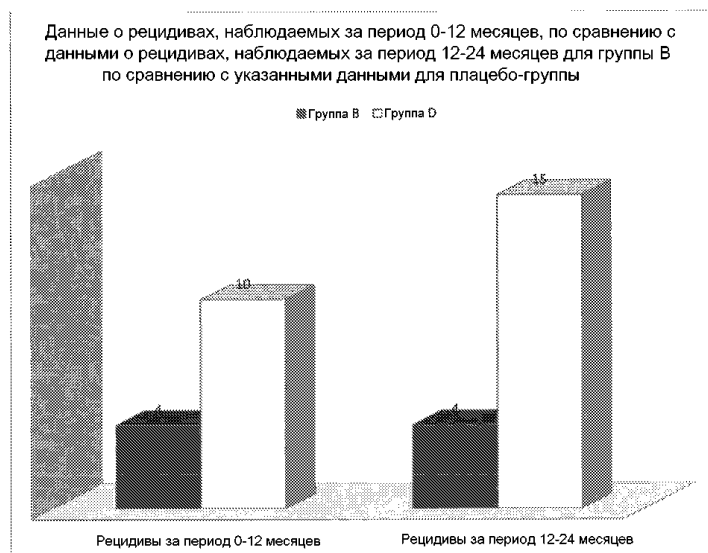


Фиг. 3

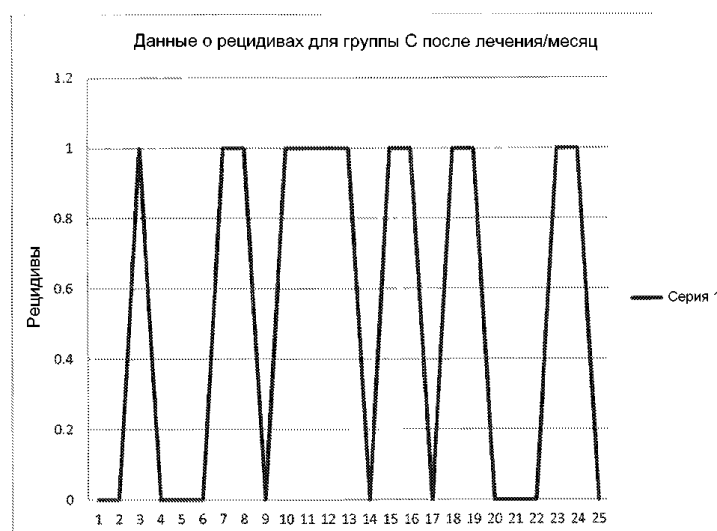
Данные о рецидивах, наблюдаемых за 24 месяца до начала испытаний, и о рецидивах, наблюдаемых через 24 месяца после начала испытаний для индивидуумов, полностью прошедших испытание



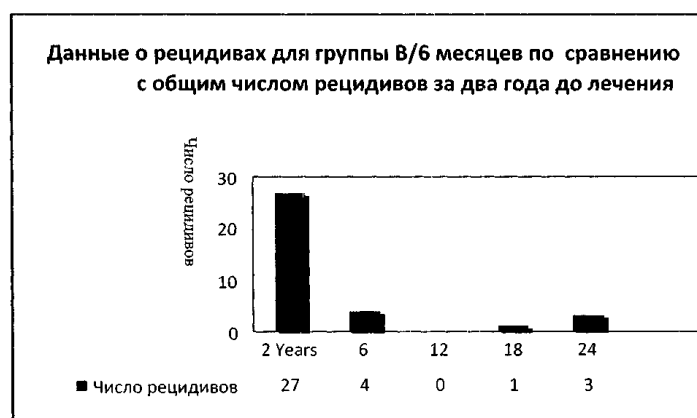
Фиг. 4



Фиг. 5



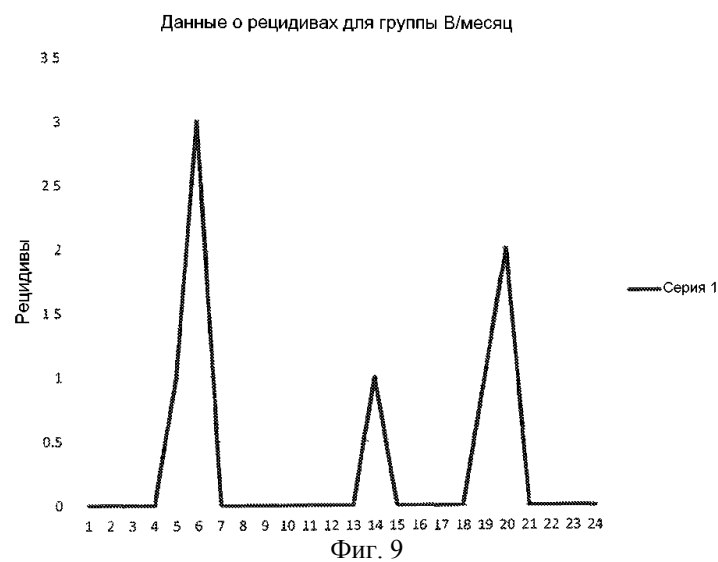
Фиг. 6



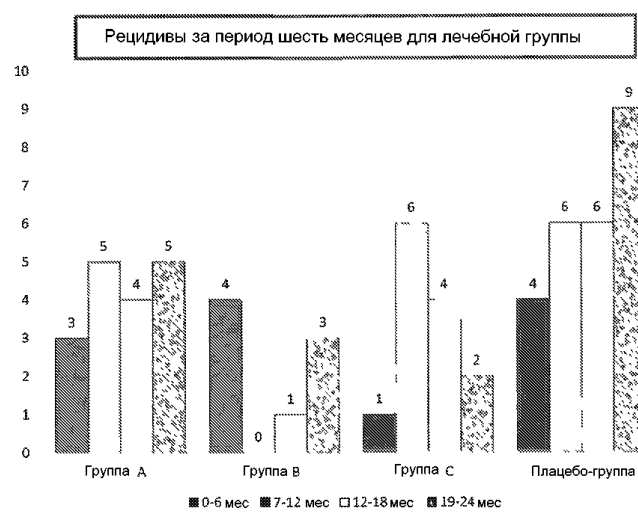
Фиг. 7



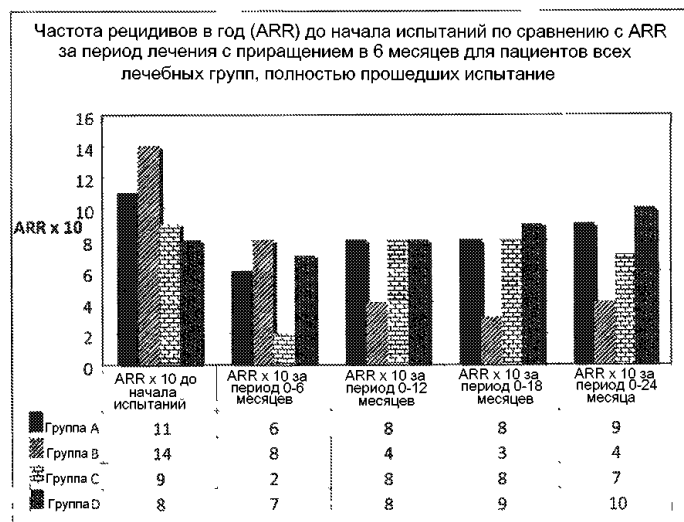
Фиг. 8



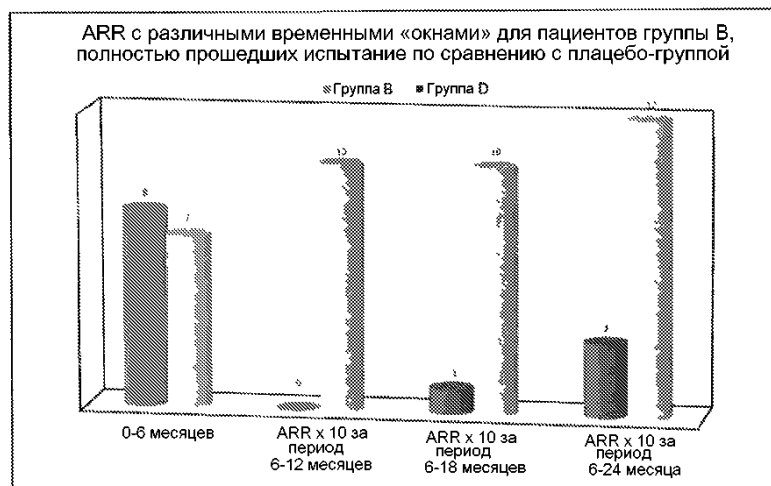
Фиг. 9



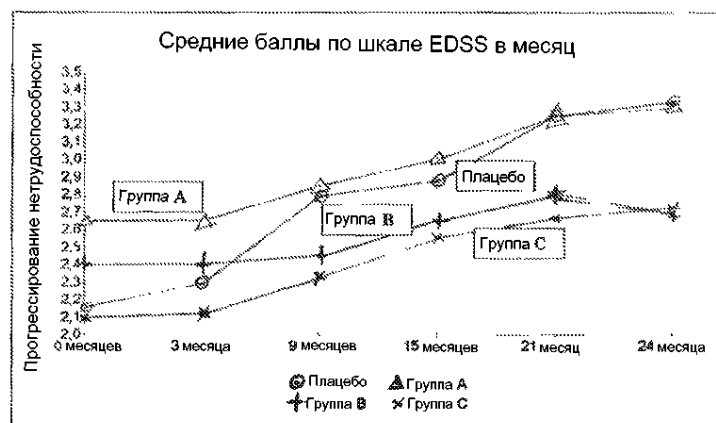
Фиг. 10



Фиг. 11

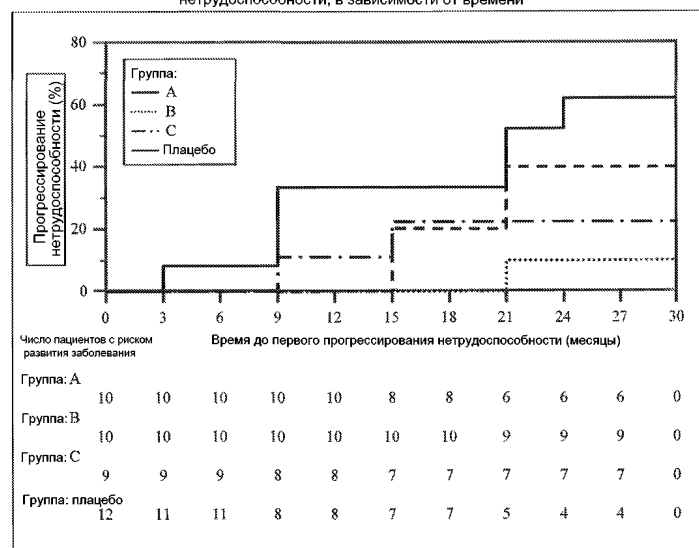


Фиг. 12



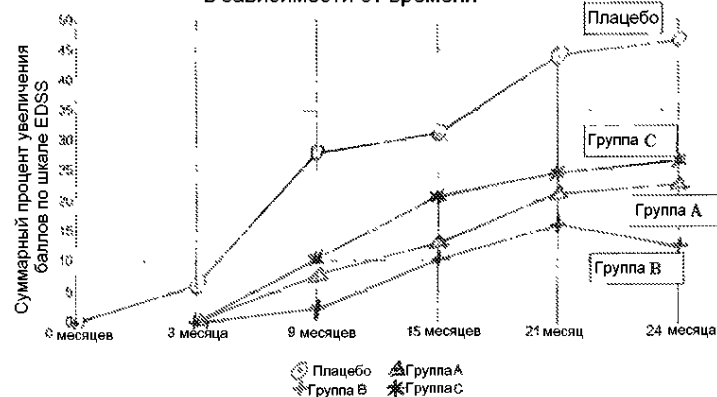
Фиг. 13

График оценок, полученных в анализе Каплана-Мейера по непрерывному прогрессированию нетрудоспособности, в зависимости от времени



Фиг. 14

Прогрессирование нетрудоспособности по шкале EDSS в зависимости от времени



Фиг. 15

Рецидивы для контрольной группы/месяц



Фиг. 16



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2