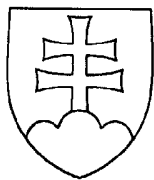


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **1523-97**
(22) Dátum podania prihlášky: **13. 5. 1996**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **8. 10. 2001**
Vestník ÚPV SR č.: **10/2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **9509764.8**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **15. 5. 1995**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **GB**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **6. 5. 1998**
Vestník ÚPV SR č.: **05/1998**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **24.8.2001**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP96/02038**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO96/36329**

(11) Číslo dokumentu:

282 062

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

A61K 31/20

A61K 9/48

(73) Majiteľ: **TILLOTTS PHARMA AG, Ziefen, CH;**

(72) Pôvodca: **Buser Thomas, Ziefen, CH;**
Camporesi Emilio Paolo, Ziefen, CH;

(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Orálny prostriedok na dávkovanie liečiva**

(57) Anotácia:

Orálny prostriedok na dávkovanie liečiva obsahuje ako účinnú látku omega-3-polynenasýtenú kyselinu vo forme voľnej kyseliny alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli, ktorý uvoľňuje kyselinu do ilca na liečenie zápalového ochorenia čreva, najmä Crohnovej choroby a ulceratívnej kolitídy, ktorého obal obsahuje neutrálny polyakrylát, ktorý sa rozpúšťa v závislosti od času a je rezistentný pri pH 5,5 počas 30 až 60 minút. Výhodne je orálnym prostriedkom želatínová kapsula obalená poly(etylakrylát-metylmakrylátom).

SK 282062 B6

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka orálneho prostriedku na perorálne podávanie omega-3-polynenasýtených kyselín, najmä, ale nie výlučne, kyseliny ikosapenta-5,8,11,14,17-énovej kyseliny („EPA“) a/alebo dokosaheksa-4,7,10,13,16,19-énovej kyseliny („DHA“). Poskytuje najmä enterálne dávkové formy omega-3-polynenasýtených kyselín na liečbu zápalového črevného ochorenia, najmä, ale nie výlučne, Crohnovej choroby a ulceratívnej kolitidy.

Doterajší stav techniky

Je známe, že DHA, EPA a iné omega-3-polynenasýtené kyseliny možno použiť pri liečbe zápalového črevného ochorenia (pozri napríklad EP-A-0244832, EP-A-0289204, EP-A-0311091 & WO-A-93/21912).

V EP-A-0244832 sú objavené farmaceutické prípravky s obsahom určitých polynenasýtených kyselín s určitými špecifickými stimulátormi. Prípravky možno použiť pri liečbe ochorení súvisiacich s nedostatočnosťou prostaglandínov, najmä žalúdočných vredov. Nenasýtenými mastnými kyselinami sú tie kyseliny, ktoré majú 3 až 5 izolovaných dvojítych väzieb a 18 až 22 uhlíkových atómov usporiadaných v priamom reťazci a sú schopné metylácie na jednom alebo dvoch atómoch uhlíka v pozícii 2, 3, 4, 16, 17, 18, 19 alebo 20. Príkladom takýchto kyselín je EPA. Uvádzajú sa pH-závislé prípravky s oneskoreným uvoľňovaním, ktoré obsahujú deriváty polystyrénu alebo polyakrylu a enterálne obaľované prípravky.

EP-A-0289204 opisuje dezinfekčné a farmaceutické prípravky obsahujúce lítiovú soľ C_{18} - C_{22} polynenasýtenej mastnej kyseliny. Špecifikované polynenasýtené mastné kyseliny zahŕňujú DHA a EPA. Farmaceutické prípravky možno použiť pri enterálnom, parenterálnom a povrchovom podávaní a používajú sa pri liečbe ochorení, ktoré sú citlivé na liečbu lítom a/alebo polynenasýtenými kyselinami. Špecifikovanými ochoreniami reagujúcimi na liečbu polynenasýtenými mastnými kyselinami sú Crohnova choroba a ulceratívna kolitída. Uvádza sa poskytnutie enterálneho obalu, napríklad akrylátu alebo acetátftalátu celulózy, aby sa oneskorilo uvoľnenie soli v čreve.

EP-A-0311091 opisuje fyziologicky prijateľné izotonické tukové emulzie s obsahom omega-3-mastnej kyseliny alebo esteru, triglyceridu so stredne dlhým reťazcom a emulgátora. Zložka mastnej kyseliny alebo esteru môže byť prítomná ako čistá zlúčenina alebo v podobe rybieho oleja a výhodne je to EPA. Emulzia sa podáva okrem iného parenterálne pri liečbe chronického zápalového ochorenia čreva.

WO-A-93/21912 opisuje použitie emulzií s obsahom polynenasýtenej omega-3-mastnej kyseliny s dlhým reťazcom alebo esteru na liečbu zápalových ochorení vrátane zápalového ochorenia čreva. Mastná kyselina alebo ester môžu byť prítomné ako rybí olej a výhodne mastné kyseliny zahŕňujú DHA a EPA.

Enterálne obaľované prípravky s obsahom DHA alebo EPA boli uvedené pri použití na liečbu iných ochorení (pozri EP-A-0336662, GB-A-2090529, JP-A-62201823 & WO-A-90/04391).

EP-A-0336662 opisuje mikroenkapsuláciu kyselín v rybom oleji v enterálnom obale, aby sa poskytol stabilný prípravok bez zápachu a chuti na začlenenie do potravinárskych výrobkov, z dôvodov zníženia plazmatickej hladiny triglyceridov, lipoproteínu s nízkou hustotou a cholesterolu. Špecifickými obaľovacími látkami sú etylcelulóza, acetát-

ftalát celulózy a acetáttrimelitát celulózy. Uvádza sa uvoľnenie účinnej látky nižšie ako v žalúdku, ale nie je tu žiadna špecifická zmienka o ciele uvoľnení do ilea.

GB-A-2090529 opisuje profylaxiu a liečbu trombózy použitím DHA alebo jej esterov alebo amidov. V zásade sa tu uvádzajú obaľované tablety rozpustné v čreve a filmom obalené tablety.

JP-A-6220823 opisuje enterálne obaľované kapsuly na liečbu nadmernej enterálnej fermentácie alebo hnačky, ktoré v oleji obsahujú baktérie. Olejom môže byť EPA a uvádza sa množstvo enterálnych látok vrátane šelaku, karboxymetylcelulózy, acetátftalátu celulózy, ftalátu hydroxypropylcelulózy a ftalátu polyvinylalkoholu.

WO-A-90/04391 (a zodpovedajúci GB-A-2223943) opisuje, enterálnymi dávkovými formami EPA, DHA a ďalších omega-3-polynenasýtených mastných kyselín sa prekoná problém grgania a plynatosti, ktorý sprevádza podávanie týchto kyselín. Príkladom obalu je acetátftalát celulózy/etylftalát, ale existuje odkaz na použitie polymetakrylátu ako obaľovacieho materiálu.

Belluzi a kol. (Dig. Dis. Sci., 39, (1994), 2589 až 2594) publikovali štúdiu, kde bolo 5 skupín pacientov s Crohnovou chorobou liečených:

skupina A - neobaľovanými želatínovými kapsulami s obsahom 500 mg „Purepa“ koncentráty rybieho oleja (s obsahom 40 % EPA a 20 % DHA),

skupina B - želatínovými kapsulami s obsahom 500 mg „Purepa“ koncentráty rybieho oleja a obalenými pH 5,5/120 minút alebo acetáttrimelitátcelulóзовým („CAT“) obalom;

skupina C - želatínovými kapsulami s obsahom 500 mg „Purepa“ koncentráty rybieho oleja a obalenými pH 5,5/60 minút CAT obalom;

skupina D - želatínovými kapsulami s obsahom 500 mg „Purepa“ koncentráty rybieho oleja a obalenými pH 5, 6, 9/120 minút obalom z acetátftalát celulózy („CAP“); a

skupina E - neobaľovanými želatínovými kapsulami s obsahom 1000 mg „Max-EPA“ triglyceridu z rybieho oleja (EPA 18 % a DHA 10 %).

CAP sa rozpúšťa pri pH 6,8 a CAT sa rozpúšťa pri pH 5,5. Všetky obaľované kapsuly sa dezintegrujú počas 5 minút pri relevantnom pH.

Podávanie 4 skupín kapsúl typov A až D predstavuje užívanie 9 kapsúl (2,7 g omega-3-polynenasýtenej kyseliny) počas jedla denne počas 6 týždňov a tiež užívanie 12 kapsúl typu E (3,4 g omega-3-polynenasýtenej kyseliny) denne v jednotlivých dávkach počas jedla dlhšie ako 6 týždňov.

Všetkých 5 dávkovacích schém zvýšilo inkorporáciu omega-3-polynenasýtenej kyseliny tak v plazme, ako aj vo fosfolipidových membránach červených krviniek nahradením kyseliny arachidonovej, linolenovej a v menšej miere kyseliny olejovej.

Ale oveľa viac zmesi omega-3-polynenasýtených kyselín sa vstrebalu pri užívaní kapsúl s obsahom „Purepa“ koncentráty rybieho oleja v porovnaní s kapsulami, kde bola použitá „Max-EPA“ triglyceridová zmes. Inkorporácia závisela od obalu a uvažuje sa o tom, že súvisí s miestom dezintegrácie kapsuly. Kapsuly skupiny C (s pH 5,5/60 min. obalom) mali najlepšiu inkorporáciu omega-3-polynenasýtených mastných kyselín v plazme a fosfolipidových membránach červených krviniek. Kapsuly skupiny D (s pH 6,9 obalom) mali veľmi slabú inkorporáciu a 70 % pacientov v tejto skupine malo zvýšenú dennú črevnú motilitu. O niečo lepšia inkorporácia sa zaznamenala pri kapsulách skupiny B (s pH 5,5/120 min. obalom), ale 50 % z 5 pacientov zaznamenalo hnačku.

Kapsuly skupiny C použité Belluzim a kol. mali kombinovaný pH závislý mechanizmus a mechanizmus časovo závislého uvoľňovania a toto im umožnilo zabrániť rozpadu kapsúl (pH 5,5) v žalúdočno-dvanástnikovej oblasti a v dôsledku toho sa zabránilo vedľajším gastrointestinálnym účinkom. Keďže boli iba 60 minút rezistentné v žalúdku, umožňovali rýchle uvoľnenie koncentráty rybieho oleja v tenkom čreve a jeho úplné vstrebávanie.

V súčasnosti sa prekvapujúco zistilo, že dôjde k optimálnej kombinácii vstrebávania a nevyskytnú sa vedľajšie účinky, ak sa reguluje uvoľňovanie polynenasýtej mastnej kyseliny v ileu, najmä v oblasti jeho strednej časti.

Podstata vynálezu

Preto predkladaný vynález poskytuje orálny prostriedok na dávkovanie liečiva, na liečenie zápalového črevného ochorenia, zahŕňajúci obaľovanú kapsulu s obsahom účinnej zložky, ktorou je omega-3-polynenasýtená kyselina vo forme voľnej kyseliny alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli, ktorá sa uvoľňuje do tenkého čreva, a ktorého podstatou je, že obal kapsuly obsahuje neutrálny polyakrylát, ktorý sa rozpúšťa v závislosti od času a je rezistentný pri pH 5,5 počas 30 až 60 minút.

Predkladaný vynález tiež poskytuje použitie omega-3-polynenasýtených kyselín vo forme voľnej kyseliny alebo ako jej farmaceuticky prijateľnú soľ na výrobu liečiva uvoľňujúceho kyselinu do tenkého čreva pri liečbe zápalového ochorenia čreva.

Použitie uvedenej perorálnej dávkovej formy je vhodné pri liečbe zápalového črevného ochorenia.

Je výhodné, aby omega-3-polynenasýtenou kyselinou bola DHA, EPA alebo ich zmes. Je vo forme voľnej kyseliny alebo ako jej farmaceuticky prijateľná soľ a je prítomná ako samostatná účinná látka, alebo spolu s inými účinnými zložkami. Vhodne sa používa koncentrát rybieho oleja s obsahom najmenej 60 hmotn. % DHA a EPA.

Omega-3-polynenasýtené kyseliny ľahko oxidujú, preto sa zvyčajne pridáva antioxidant. V súčasnosti sa za vhodný antioxidant považuje gama-tokoferol, ale možno použiť iné farmaceuticky prijateľné antioxidanty, napríklad butylovaný hydroxyanizol, butylovaný hydroxytoluén, propylgalát alebo chinón.

Perorálna dávková forma môže tiež obsahovať jednu alebo viac farmaceuticky prijateľných pomocných látok v závislosti od presnej povahy dávkovej formy. Vhodne môže perorálnu dávkovú formu tvoriť obaľovaná tableta s obsahom omega-3-polynenasýtených kyselín v mikroenkapsulovanej forme alebo nanesej na vhodný absorbent. Ale je výhodné, aby perorálnou dávkovou formou bola obaľovaná kapsula, najmä mäkkej konzistencie, alebo ešte výhodnejšie tvrdá želatínová kapsula.

Obal musí byť taký, aby uvoľňoval kyselinu do ilea, výhodne do jeho strednej časti. Obvykle je rozpúšťanie obalu vo všeobecnosti časovo závislé, ale možno použiť obal na princípe závislosti od času a pH. Výhodne je obal rezistentný počas 30 až 60 minút pri pH 5,5. V súčasnosti je výhodným obalom neutrálny polyakrylát, ako poly(etylakrylátmetylmetakrylát), najmä Eudragit NE 30-D (Röhm Pharma GmbH), ktorého priemerná molekulová hmotnosť je asi 800 000.

Zvyčajne sa omega-3-polynenasýtená kyselina podáva v dennej dávke 20 až 50 mg/kg, najmä 30 - 40 mg/kg. Skutočná dávka bude okrem iného závisieť od povahy omega-3-polynenasýtených kyselín a od závažnosti ochore-

nia, ktoré sa má liečiť. Zvyčajne bude každá jednotlivá dávka obsahovať 250 až 1000 mg, hlavne 400 až 800 mg.

Výhodné uskutočnenie vynálezu je ďalej opísané iba pomocou príkladov.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Priehľadné tuhé želatínové kapsuly (Elanco Qualicaps veľkosť 0; Lilly Francúzsko SA) boli každá jedna naplnená 500 mg koncentráty rybieho oleja s obsahom najmenej 60 hmotn. % DHA a EPA (Incromega 3F60; Croda Universal Ltd., UK). Naplnené želatínové kapsuly boli obalené filmom Eudragit® NE 30-D, aby sa poskytla odolnosť na 30 až 60 minút pri pH 5,5 rozprašovaním filmotvorným činidlom (pozri ďalej) pri 35 ml/minútu s použitím tlaku $0,8 \cdot 10^5$ Pa (0,8 barov) pri 25 °C a pri vysušení vzduchom najmenej 30 minút pri 25 °C.

Filmotvorné činidlo (na 50 000 kapsúl) bolo pripravené pomalým pridávaním kremíkovej protipenivej emulzie (0,36 mg), hnedého oxidu železa (E 172; 3,00 mg), oxidu titaničitého (2,35 mg) a mastenca (10 mg) postupne do vody (75 mg) a za premiešavania 1 až 2 hodiny, aby sa vytvorila veľmi jemná disperzia. 30 %-ná vodná disperzia poly(etylakrylát-metylmakrylátu) s priemernou molekulovou hmotnosťou asi 800 000 (Eudragit® NE 3 OD; 60 mg) bola pridaná do polysorbátu 80 (MO 55 F; 0,2 mg) v malom množstve vody a vzniknutá zmes sa premiešala. Pridala sa kremiková protipenivá emulzia (2 alebo 3 kvapky), aby sa rozrušila vzniknutá pena a pomaly sa pridala spomenutá disperzia. Nádoba sa premyla vodou (25 mg) a disperzia sa miešala 30 minút a potom bola prefiltrovaná (150 µm).

Príklad 2

Uskutočnil sa dvojitý náhodný slepý pokus so skupinou 78 pacientov s jasne stanovenou diagnózou Crohnovej choroby v období klinickej remisie podľa indexu aktivity Crohnovej choroby (CDAI), ktorý spĺňal nasledovné kritériá:

- a) CDAI <150 najmenej 3 mesiace, ale menej ako 2 roky; najmenej jedna abnormálna hodnota AGP 1 (130 mg/dl), rýchlosť sedimentácie erytrocytov (ESR); (> 40 mm/hod.), alebo alfa-2-globulín (> 0,9 g/dl);
- d) žiadna liečba 5-aminosalicylátom, sulfasalazínom alebo kortikosteroidmi v predchádzajúcich 3 mesiacoch, alebo žiadna imunosupresívna liečba v predchádzajúcich 6 mesiacoch;
- e) žiadna prechádzajúca resekcia čreva > 1 m; a
- f) vek 18 až 75 rokov.

Pacienti boli rozdelení do dvoch skupín po 39 pacientov a dostávali denne alebo 9 enteroobaľovaných tuhých želatínových kapsúl s obsahom 500 mg koncentráty rybieho oleja („Purepa“; pozri tabuľka 1) alebo 9 enteroobaľovaných kapsúl identického vzhľadu s obsahom 500 mg placebo (Miglyol® 812). Koncentrát rybieho oleja obsahoval 40 % EPA a 20 % DHA. Obe skupiny kapsúl boli obalené Eudragitom NE 3OD, aby odolávali žalúdočnej kyseline alebo črevnej šťave najmenej 30 minút a aby sa rozpadli v priebehu 60 minút pri pH 5,5, za účelom uvoľnenia rybieho oleja v tenkom čreve. Počas liečby pacienti nedostávali inú liečbu. Klinické charakteristiky oboch skupín pacientov sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 1

Obsahové zloženie kapsúl

lipidový profil	Purepa (rybí olej) voľné mastné kyseliny %	Miglyol (placebo) neutrálny olej
C 14:0	-	
C 18:0	0,4	
C 16:1	3,2	
C 18:2	2,1	
C 16:3	2,4	
C 18:4	5,2	
C 18:0	-	
C 18:1	0,8	
C 18:2	1,5	
C 18:3	1,3	
C 18:4	6,9	
C 20:1	-	
C 20:3	1,5	
C 20:4 (AA)	1,7	
C 20:5 (EPA)	42,4	
C 21:5	1,6	
C 22:5	0,5	
C 22:6 (DHA)	19,9	

Tabuľka 2

Klinické charakteristiky pacientov

	purepa	placebo
muži	20	19
ženy	19	20
vek	34 (18 až 67)	39 (20 až 65)
(roky; priemer (rozmedzie))		
fajčari	14/39	13/30
trvanie ochorenia	68 (24 až 94)	66 (20 až 88)
(mesiace, priemer (rozmedzie))		
predchádzajúca operácia <1 m	14/39	13/39
miesto postihnutia		
ileum	25	24
ileum + hrubé črevo	14	15
CDAI priemer (rozmedzie)	78 (28 až 120)	82 (30 až 112)
ESR(sedimentácia erytrocytov)	36,9	35,7
(mm/hod.)	(sd 27-min. 6; max 122)	(sd 1,3 min. 12; max 90)
alfa-2	9,6	9,2
globulíny	(sd 1,8-min.6; max 13,2)	(sd 1,3 min.6,5; max 11,9)
alfa-1	136,8	137,1
glykoproteín	(sd 52-min.53; max. 257)	(sd 58 min.60;max 263)
(mg/dl)		

Každý pacient v skupine rybieho oleja dostával 1,8 g EPA a 0,9 g DHA denne počas 12 mesiacov. Pacienti boli vyšetrení pred začiatkom štúdie a v 3., 6. a 12. mesiaci štúdie, alebo vtedy, ak sa zhoršili symptómy zvýšením CDAI o najmenej 100 bodov v porovnaní so základnou hodnotou a na viac ako 150 bodov počas dlhšie ako 2 týždne. Počas každej návštevy sa laboratórne hodnotili krvné, obličkové, pečerné testy, ESR, AGP 1, alfa-2 globulín a CRP (c-AMP-receptorový proteín). V čase 0, 6 mesiacov a na konci štúdie sa 2 ml zhluku červených krviniek a polymorfonukleárných leukocytov získali postupom podľa Poppa-Snijdersa et al. (Scan. J. Clin. Lab. Invest., 44, (1984), 39 až 46) boli extrahované ich membránové lipidy podľa Dodgea a Phillipsa (J. Lipid. Res., 8, (1967), 667 až 675) s použitím zmesi chloroform : metanol 2 : 1 s obsahom 0,01 % butylovaného hydroxytoluenu (2,6 di-terc-butyl-p-krezol) ako antioxidantu. Vzorky sa uchovávali pod dusíkom pri -20 °C kratšie ako 2 týždne pred separáciou fosfolipidov a analýzou omega-3-polynenasýtených mastných kyselín. Fosfolipidové frakcie sa získali z extrahovaných lipidov s použitím jednodimenzionálnej chromatografie na tenkých

vrstvách. Vzorky boli nanášané do jedného rohu kremíkovej platne a vyvíjali sa zmesou chloroform/metanol/kyselina octová/voda (25 : 14 : 4 : 2). Separované fosfolipidy boli transmetýlované s použitím 1N hydroxidu draselného v metanole a trifluoridu boritého v 14 % metanole počas 10 minút pri 80 °C. Metylestery mastných kyselín boli potom extrahované v hexáne, boli resuspendované v 100 µl benzénu a boli analyzované pomocou plynovej chromatografie s kapilárnym stĺpcom (0,32 mm i. d. x 25 m), s použitím hélia ako nosičového plynu (prietoková rýchlosť 3 ml/min.) a plameňovou ionizačnou detekciou. Teplota stĺpca bola naprogramovaná medzi 170 °C a 210 °C pri 5 °C/min. s teplotami injektora a detektora pri 220 °C a 250 °C. Jednotlivé metylestery mastných kyselín boli identifikované porovnaním s komerčnými štandardmi. Heptadekanová kyselina (17 : 1) bola použitá ako interný štandard (1 mg/ml v benzéne) a výsledky boli vyjadrené ako relatívne percentá.

Rozdiel v miere relapsu v skupinách s rybím olejom a s placebom bol analyzovaný s použitím testu v chi kvadráte na báze „iba súhlasu“ a „náznakov hojenia“.

Rozdiely medzi známkami u pacientov v účinnej a placebovej skupine boli analyzované pomocou Menn-Whitneyovho U-testu a laboratórne výsledky boli analyzované Studentovým T-testom na párové dáta (oba testy boli dvojstranné). Kaplan-Maierove „LT“ krivky pre pacientov ostávajúci v remisii boli vypočítané podľa navrhovanej liečby. Rozdiely v krivkách boli testované log rankovou analýzou. Medzi niektorými premennými a klinickými recidivami bola uskutočnená multiregresná analýza (liečenie v štúdiu, pohlavie, vek, predchádzajúca chirurgická intervencia, trvanie ochorenia); na výber reprezentatívnejšieho modelu bola použitá „forward“ metóda. V skupine s rybím olejom 1 pacient vynechal (odsťahoval sa) a 4 vypadli zo štúdie kvôli hnačkám. V skupine s placebom 1 pacient vynechal (nenavštevoval ambulanciu) a 1 vypadol kvôli hnačkám. Hnačky začali pri všetkých 5 prípadoch počas prvého mesiaca liečby a symptómy sa nezosilňovali, keď sa znížil denný príjem kapsúl. Táto hnačka mohla byť zapríčinená transportom denného príjmu kapsúl do distálnej časti čreva. Obal je závislý od času (30 až 60 minút pri pH 5,5), takže ak je čas prechodu krátky, mohli by kapsuly ostať naďalej v oblasti čreva intaktné.

Miera recidívy bola v skupine s rybím olejom v porovnaní so skupinou s placebom významne znížená v chi kvadráte 11,75; $p = 0,0004$ (rozdiel 41 %, 95 % konfidenčný interval (CI) 16 až 66). Tento rozdiel bol významný tiež významný z hľadiska náznakov hojenia: v chi kvadráte 9,5; $p = 0,0026$ (rozdiel 32 %, 95 % (CI) 12 až 52).

Tabuľka 3 sumarizuje klinické výsledky a tabuľka 4 sumarizuje laboratórne premenné zápalu na začiatku a v 12. mesiaci u pacientov, ktorí dostávali rybí olej a boli ešte na konci štúdie v remisii. Nevyskytlo sa žiadne významné zníženie žiadnych laboratórných výsledkov týkajúcich sa aktivity ochorenia u skupiny s placebom. Tabuľka 5 vyjadruje inkorporáciu hlavných mastných kyselín do fosfolipidových membrán (AA = kyselina arachidonová a LA = kyselina linolenová). Viacnásobná regresná analýza naznačila, že klinickú recidívu významne ovplyvnili iba kapsuly s rybím olejom ($t = 3,16$; $p = 0,002$; pomer = 10; $p = 0,002$).

Počas 12 mesiacov kapsuly s rybím olejom, ktoré boli použité v štúdiu, znížili klinickú recidívu Crohnovej choroby v porovnaní s placebom o 50 %. Je dôležité poznamenať, že pacienti v štúdiu boli v klinickej remisii menej ako 24 mesiacov pred začiatkom štúdie a zistili sa u nich laboratórne známky zápalu. Pacienti tohto typu predstavovali z hľadiska rizika recidívy asi 75 % v porovnaní s pacientmi s

dlhou predchádzajúcou remisiou a normálnymi výsledkami laboratórnych testov.

Výsledky naznačujú, že kapsuly s rybím olejom predstavujú najúčinnnejšiu a najbezpečnejšiu dostupnú liečbu z hľadiska prevencie recidív pri Crohnovej chorobe, s relatívne nízkym výskytom vedľajších účinkov.

Tabuľka 3

Klinické výsledky po 12 mesiacoch liečby

	rybí olej (n=38)	placebo (n=38)
odstúpili od liečby	1	1
remisie	23/38	10/38
predčasne ukončili	4	1
recidívy	15/38 (39,5%)	23/38 (73,7%)
(s úmyslom liečenia)		
s predčasným ukončením	chi kvadrát 9,05; p = 0,0026	
s vyúščením predčasného ukončenia	11/34 = 32,4% chi kvadrát 11,75; p = 0,0004	27/37 = 73,0%

Tabuľka 4

23 pacientov s podávaním purepy v remisii po 12 mesiacoch

	čas 0	12 mesiacov
ESR (mm/h)	37,8 (6-122) SD 25	19,5 (3-40) SD 11,2
	p = 0,0002	
CRP (mg/dl)	3,6 (0,2-9,9) SD 3,4	1,0 (0,2-3,5) SD 0,9
	p = 0,001	
alfa-2-globulín (g/dl)	0,81 (0,64-1,32) SD 0,15	0,74 (0,58-0,91) SD 0,1
	p = 0,001	
alfa-1-glyko-proteín (mg/dl)	137 (57-248) SD 49	111 (69-180) SD 33
	p = 0,002	
albumín (g/dl)	3,7 (3,0-4,4) SD 0,4	4,0 (3,1-4,7) SD 0,35
	p = 0,004	
WBC	8780(4000-11700)SD 2063	7400(3310-11550)SD 2834
	p = 0,01	

ESR = sedimentácia erytrocytov

CRP = c-AMP receptorový proteín

WBC = počet bielych krviniek

Tabuľka 5

Percento hlavných mastných kyselín inkorporovaných do červených krviniek

	purepa		miglyol	
	čas 0	6 mesiacov	čas 0	6 mesiacov
18:2n-6 LA	10,2±1	7,0±0,8	6,8±0,4	10,8±1,5
20:4n-6 AA	13,9±1,5	8,4±1,2	7,1±1,2	13,5±1,3
20:5n-3 KPA	0,2±0,1	4,1±0,3	5,8±0,6	0,3±0,1
22:6m-3 DHA	2,9±0,6	7,4±1,2	11,4±1,2	3,2±0,5

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Orálny prostriedok na dávkovanie liečiva, na liečenie zápalového črevného ochorenia, zahrnujúci obaľovanú kapsulu s obsahom účinnej zložky, ktorou je omega-3-polynenasýtená kyselina vo forme voľnej kyseliny alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli, pričom kyselina sa uvoľňuje do ilea, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obal kapsuly obsahuje neutrálny polyakrylát, ktorý sa rozpúšťa v závislosti od času a je rezistentný pri pH 5,5 počas 30 až 60 minút.

2. Orálny prostriedok na dávkovanie liečiva podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že neutrálnym polyakrylátom je poly(etylakrylát-metylmetakrylát).

3. Orálny prostriedok na dávkovanie liečiva podľa nároku 1 alebo 2, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že kyselinou je kyselina dokosaheksa-4,7,10,13,16,19-énová, kyselina ikosapenta-5,8,11,14,17-énová alebo ich zmes.

4. Orálny prostriedok na dávkovanie liečiva podľa nároku 3, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že kyselina dokosaheksa-4,7,10,13,16,19-énová, kyselina ikosapenta-5,8,11,14,17-énová alebo ich zmes sú prítomné v množstve najmenej 60 % hmotnostných.

5. Použitie neutrálneho polyakrylátu, ktorý sa rozpúšťa v závislosti od času, ale nie v závislosti od pH, na výrobu obaľovanej kapsuly s obsahom omega-3-polynenasýtennej kyseliny podľa nárokov 1 až 4, pričom kyselina sa uvoľňuje do ilea na liečbu zápalového črevného ochorenia, najmä Crohnovej choroby a ulceratívnej kolitídy.

Koniec dokumentu