



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2185158 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/685 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.05.19
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.12.25
(86)	Europeisk søknadsnr	08785257.0
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.07.31
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.05.19
(30)	Prioritet	2007.07.31, US, 953146 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	PAT GmbH, Hans-Grässel-Weg 9b, 81375 München, DE-Tyskland
(72)	Oppfinner	Ingen
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Anvendelse av fosfatidylcholin for behandling av steroidavhengig og steroidrefraktær ulcerøs kolitt
(56)	Anførte publikasjoner	US-B1- 6 677 319 STREMMEL W ET AL: "Retarded release phosphatidylcholine benefits patients with chronic active ulcerative colitis" GUT, BRITISH MEDICAL ASSOCIATION, LONDON, vol. 54, no. 7, 1 July 2005 (2005-07-01), pages 966-971, XP002414502 ISSN: 0017-5749 cited in the application STURM A ET AL: "Modulation of gastrointestinal wound repair and inflammation by phospholipids" BIOCHIMICA AND BIOPHYSICA ACTA. MOLECULAR AND CELL BIOLOGY OF LIPIDS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 1582, no. 1-3, 23 May 2002 (2002-05-23), pages 282-288, XP004366551 ISSN: 1388-1981 STREMMEL WOLFGANG ET AL: "Phosphatidylcholine for steroid-refractory chronic ulcerative colitis: a randomized trial." ANNALS OF INTERNAL MEDICINE 6 NOV 2007, vol. 147, no. 9, 6 November 2007 (2007-11-06), pages 603-610, XP002506765 ISSN: 1539-3704

Beskrivelse

Oppfinnelsens område

Den foreliggende oppfinnelse vedrører generelt områdene medisin og farmasi. Mer spesielt vedrører den foreliggende oppfinnelse fosfatidylcholin for anvendelse i metoder for å behandle individer med steroidavhengig eller steroidrefraktær ulcerøs kolitt, ved å anvende medikamenter som inneholder fosfatidylcholin.

Bakgrunn

Kroniske inflammatoriske tarmsykdommer slik som ulcerøs kolitt, rammer i høy grad unge og middelaldrende voksne med økende hyppighet. Omtrent 1 av 100 voksne i en alder fra 20-40 er rammet av ulcerøs kolitt. Sykdommen er primært kjennetegnet ved hyppige anfall av vannholdig diaré, ofte fulgt av blod og/eller slim. Andre symptomer inkluderer krampe, magesmerte, smerte når tarmene åpner seg, plutselig og hyppig behov for å åpne tarmene, følelse av ufullstendig tømming av tarmene, kvalme, appetitttap, vekttap, utslett, munnsår, leddsmerter og anemi. Når sykdommen kun rammer rektum, er den kjent som proktitt. Når ulcerøs kolitt rammer mer av kolon enn rektum alene, er symptomene typisk mer alvorlige. I de fleste tilfeller varierer symptomene i henhold til grad av inflammasjon i tarmen, og om tarmslimhinnen har sårdannelse eller ikke. Kronisk ulcerøs kolitt kan føre til forandringer i leveren (skleroserende kolangitt) og økning for risiko for å utvikle tarmkreft.

Årsaken til ulcerøs kolitt er ikke helt forstått, men der synes imidlertid å være en genetisk komponent, da sykdommen har en tilbøyelighet til å forekomme i familier, og 10-20 % av mennesker med ulcerøs kolitt har sannsynligvis minst én annen person i familien som er rammet. Behandling av ulcerøs kolitt er fokusert på å regulere oppblussinger så raskt som mulig, og redusere sjansene for ytterligere oppblussinger eller komplikasjoner. Mesalamin (5-aminosalisylsyre; 5-ASA) er en standard førstelinjeterapi for mild-til-moderat ulcerøs kolitt. De viktigste behandlinger for ulcerøs kolitt oppblussinger inkluderer steroidterapi, anvendelsen av immunsuppresjonsmiddel og, i de mest ekstreme tilfellene, kirurgi. Skjønt steroider ofte er effektive ved at de reduserer inflammasjonsanfall, er bivirkninger forbundet med langtids steroidbruk. Til tross for bivirkningene, har noen individer en alvorlig sykdomsprogresjon slik at langtids steroidbruk er nødvendig. Enkelte individer er kjennetegnet til å ha steroidavhengig ulcerøs kolitt. Andre individer vil ikke respondere gunstig på steroidbehandling eller responderer i alt vesentlig ikke på steroidbehandling, og de har således en steroidrefraktær sykdom. For individer med

en steroidavhengig eller steroidrefraktær sykdom, kan fjerning av tarmen være nødvendig. Som sådan vil det være fordelaktig å tilveiebringe en behandling for steroidavhengig og/eller steroidrefraktær ulcerøs kolitt, som har forbedret effektivitet eller mindre alvorlige konsekvenser enn de begrensede behandlingsmuligheter som er tilgjengelig for individer med disse tilstander.

Oppsummering

En utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse vedrører fosfatidylcholin for anvendelse i en metode for å forbedre i det minste ett symptom på ulcerøs kolitt.

Metoden omfatter et første trinn med å identifisere et individ med steroidavhengig ulcerøs kolitt, og et andre trinn med å administrere, til individet, en terapeutisk effektiv mengde av fosfatidylcholin, for derved å forbedre minst ett symptom på den ulcerøse kolitt.

En annen utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse vedrører fosfatidylcholin for anvendelse i en metode for å forbedre minst ett symptom på ulcerøs kolitt, som omfatter et første trinn med å identifisere et individ med en steroidavhengig ulcerøs kolitt som er blitt steroidrefraktær ulcerøs kolitt, og et andre trinn med administrering til individet av en terapeutisk effektiv mengde av fosfatidylcholin, for derved å forbedre i det minste ett symptom på den ulcerøse kolitt.

I en annen utførelsesform vedrører den foreliggende oppfinnelse fosfatidylcholin for anvendelse i en metode for å forbedre minst ett symptom på ulcerøs kolitt, som omfatter trinnet med å identifisere et individ med en steroidrefraktær ulcerøs kolitt, og deretter administrere, til individet, en terapeutisk effektiv mengde av fosfatidylcholin, for derved å bedre minst ett symptom på den ulcerøse kolitt.

Med hensyn til hver av de ovennevnte utførelsesformer, kan fosfatidylcholin administreres i en oral formulering med utsatt frigivelse. I en foretrukket utførelsesform er den utsatte frigivelse pH-avhengig.

Formuleringen med pH-avhengig utsatt frigivelse som anvendt i de ovenfor omtalte metoder kan omfatte én eller flere magesyreresistente substanser. De magesyre-resistente substansene kan f.eks. inkludere filmovertrekk og bærermatrixer. I en foretrukket utførelsesform omfatter den magesyreresistente substansen en akrylpolymer slik som Eudragit. I slike utførelsesformer er Eudragit L og/eller Eudragit S særlig foretrukne. En særlig foretrukket akrylpolymer er Eudragit S100. En annen

særlig foretrukket akrylpolymer er Eudragit L30. Typisk foretrukne pH-avhengige formuleringer med utsatt frigivelse omfatter 500 mg fosfatidylcholin, som er belagt med Eudragit S100, Eudragit L30, eller en blanding av de to polymerer.

5 I utførelsesformer av de ovenfor beskrevne metoder, er den terapeutisk effektive mengden av fosfatidylcholin som administreres til individet fra omtrent 100 mg til omtrent 8 g pr. dag. Et foretrukket område inkluderer fra omtrent 500 mg til omtrent 4 g pr. dag. I en særlig foretrukket utførelsesform, er den terapeutisk effektive mengden av fosfatidylcholin som administreres til individet omtrent 2 g pr. dag. I
10 noen utførelsesformer administreres fosfatidylcholinet nær spisetid. Administreringshyppigheten av fosfatidylcholinet kan være fra omtrent 1 til omtrent 8 ganger pr. dag, med en foretrukket administreringshyppighet som er omtrent fire ganger pr. dag, eller lavere. Administrering kan være kontinuerlig i minst én uke, minst to uker, eller så lenge det er behov gjennom individets liv.

15 I noen utførelsesformer av den foreliggende oppfinnelse kan administrering av fosfatidylcholin som angitt i de ovenfor beskrevne metoder resultere i en kvalitet på livsindeksskårforbedring som er minst 25 %, en histologi-indeksreduksjon på minst 25 %, en endoskopisk aktivitetsindeksforbedring på minst 50 %, en klinisk
20 aktivitetsindeksforbedring på minst 50 %, eller i noen tilfeller, opphør av klinisk aktiv ulcerøs kolitt.

I noen metoder som beskrevet her, hvor individet lider av steroidavhengig ulcerøs kolitt, kan steroidavhengigheten forbedres med minst omtrent en 30 % dosereduksjon
25 av steroider administrert til individet som behandling av ulcerøs kolitt. Med andre utførelsesformer kan reduksjonen i steroid-dose være minst omtrent 50 %. I foretrukne utførelsesformer kan dosereduksjonen være minst omtrent 75 %, i særlig foretrukne utførelsesformer, så mye som 100 %.

30 Andre utførelsesformer av den foreliggende oppfinnelse vedrører fosfatidylcholin for anvendelse i fremstillingen av et medikament for å forbedre minst ett symptom på ulcerøs kolitt i et individ som er identifisert til å ha steroidavhengig ulcerøs kolitt.

Ytterligere utførelsesformer vedrører fosfatidylcholin for anvendelse i fremstillingen av
35 et medikament for å forbedre minst ett symptom på ulcerøs kolitt i et individ som er identifisert til å ha steroidavhengig ulcerøs kolitt som er blitt steroidrefraktær ulcerøs kolitt.

Enda ytterligere utførelsesformer av den foreliggende oppfinnelse vedrører fosfatidylcholin for anvendelse i fremstillingen av et medikament for å forbedre minst ett symptom på ulcerøs kolitt i et individ som er identifisert til å ha steroidrefraktær ulcerøs kolitt.

I bestemte utførelsesformer av hver av anvendelsene som beskrevet ovenfor, kan fosfatidylcholinet formuleres som et medikament med utsatt frigivelse for oral administrering. I en foretrukket utførelsesform, er den utsatte frigivelsen pH-avhengig.

I noen utførelsesformer av de ovenfor beskrevne anvendelser kan medikamenter med pH-avhengig utsatt frigivelse omfatte én eller flere magesyreresistente substanser. Magesyreresistente substanser kan f.eks. inkludere filmovertrekk og bærermatrixer. I en foretrukket utførelsesform omfatter den magesyreresistente substansen en akrylpolymer, slik som Eudragit. I slike utførelsesformer er Eudragit L og/eller Eudragit S særlig foretrukne. En særlig foretrukket akrylpolymer er Eudragit S100. En annen særlig foretrukket akrylpolymer er Eudragit L30.

Typiske foretrukne medikamenter med pH-avhengig utsatt frigivelse omfatter 500 mg fosfatidylcholin belagt med Eudragit S100, Eudragit L30 eller en blanding av de to polymerene.

Kort beskrivelse av tegningene

Figurer 1A-D er boksdiagrammer som viser reduksjon i sekundære endepunktvariabler i pasientpopulasjoner behandlet med fosfatidylcholin sammenliknet med pasientpopulasjoner behandlet med placebo. Panel A – reduksjon i klinisk aktivitetsindeks (CAI); panel B – reduksjon i endoskopisk aktivitetsindeks (EAI); panel C – reduksjon i histologi-indeks (HI); og panel D – reduksjon i livskvalitetsindeks (LQD eller IBDQ-D).

Detaljert beskrivelse

Kortikosteroider er blitt anvendt for å behandle ulcerøs kolitt i årtier, og forblir den mest effektive behandling for å regulere en akutt sykdomsoppblussing. Til tross for effektiviteten av steroider hos de fleste individer med ulcerøs kolitt, er de ikke en mirakelkur. Noen individer kan vise steroidavhengighet (klinisk tilbakefall ved seponering av steroider), mens andre kan fremvise en sykdom som er steroidresistent

eller steroidrefraktær (upassende eller ingen respons på steroidbehandling). Individuer med steroidavhengig ulcerøs kolitt må makte de uønskede bivirkninger med langtids kortikosteroidbruk, som inkluderer, blant andre ting, svekket glukosetoleranse, osteoporose, hypertensjon og hudforandringer. Videre vil noen individer som ikke
5 responderer adekvat på steroider, fremdeles lide av steroidrelaterte bivirkninger. Dette er ofte en faktor som bidrar i forbindelse med avgjørelsen om å tilføye ytterligere immunsuppresjonsbehandlinger, eller for å gå videre til operasjon.

Steroider er kraftige, potensielle toksiske legemidler som reduserer inflammasjon og
10 undertrykker kroppens immunsystem. Skjønt en rekke forskjellige steroider kan anvendes, er prednison og prednisolon de mest vanlig beskrevne steroider for behandling av ulcerøs kolitt. Mens de er svært nyttige for håndteringen av sykdommen, kan steroider gi en rekke bivirkninger som strekker seg fra plagsomme til farlige. Plagsomme bivirkninger inkluderer oppblåsthet i ansiktet, akne, søvnløshet, kramper,
15 nattesvette, vektøkning og stemningsleieforstyrrelser. Farlige bivirkninger inkluderer økt blodtrykk, osteoporose, alvorlig depresjon og til og med psykose. Langtids steroidbruk kan føre til katarakter og glaukom. Steroider anvendes typisk for å behandle moderate-til-alvorlige symptomer under en oppblussing, og individer avvennes fra dem så raskt som mulig etter oppnåelse av remisjon.

20 Når avgjørelsen er tatt for anvendelse av orale kortikosteroider, initieres behandlingen vanligvis med prednison eller et ekvivalent steroid i en dose på 40-60 mg daglig. Flertallet av individer med ulcerøs kolitt responderer med forbedring av symptomer. Når symptomene forbedres, blir prednison eller dets ekvivalent vanligvis redusert med
25 5-10 mg pr. uke inntil en dose på 20 mg pr. dag er nådd. Dosen reduseres deretter ved en saktere rate inntil prednison til slutt faller bort. Skjønt dette er et typisk doseregime, varierer den typiske standarddosen med alvorligheten av symptomer og respons på legemiddelterapi.

30 Søkerne har overraskende funnet at administrering av fosfatidylcholin til individer som er identifisert til å ha kronisk ulcerøs kolitt som er steroidavhengig, kan tjene som en erstatning for steroider i et terapeutisk regime for behandling av ulcerøs kolitt. Det faktum at fosfatidylcholin kan erstatte steroider ved steroidavhengig ulcerøs kolitt, gir muligheten til en kraftig og relativt sikker terapi hvor man unngår de alvorlige
35 bivirkninger av langtids steroidadministrering i individer som lider av ulcerøs kolitt. Også overraskende var funnet at administrering av fosfatidylcholin til individer med en steroidrefraktær kronisk ulcerøs kolitt forbedret symptomer på ulcerøs kolitt. Dette

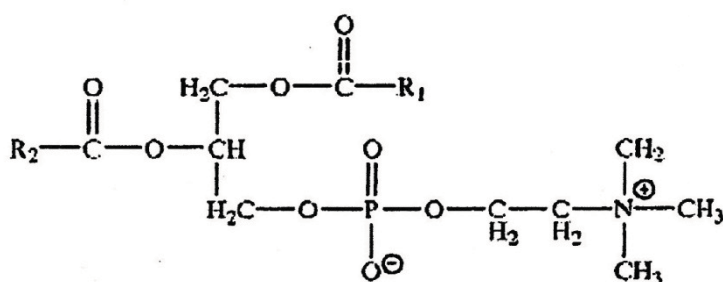
funn fører til muligheten om et alternativt legemiddel for å bekjempe ulcerøs kolitt i individer som inntil nå har hatt svært begrensede terapeutiske muligheter.

Med steroidavhengig ulcerøs kolitt menes gjentatte episoder av klinisk tilbakefall ved seponering av steroidbehandling etter en steroidbehandling med standard forløp. Alternativt menes det med steroidavhengig ulcerøs kolitt, en kronisk tilstand som krever steroidterapi i tidsperioder som er vesentlig lengre enn dem som kreves for behandlingen av intermitterende akutte oppblussinger. Individer som lider av steroidavhengig ulcerøs kolitt må fortsette den vesentlige bruken av steroider eller erkjenne tilbakefall av symptomene som er forbundet med ulcerøs kolitt. Noen utførelsesformer av den foreliggende oppfinnelse er således anvendbare i metoder for å forbedre minst ett symptom på steroidavhengig ulcerøs kolitt i et individ som lider av steroidavhengig ulcerøs kolitt. Spesielt er slike utførelsesformer anvendbare i metoder for å bedre minst ett symptom på ulcerøs kolitt ved først å identifisere et individ med steroidavhengig ulcerøs kolitt og deretter administrere til individet en terapeutisk effektiv mengde av fosfatidylcholin for å forbedre minst ett symptom på den ulcerøse kolitt. I noen utførelsesformer vil administrering av fosfatidylcholin til et individ med steroidavhengig ulcerøs kolitt forbedre steroidavhengigheten med en steroid-dosereduksjon på minst omtrent 5 %, minst omtrent 10 %, minst omtrent 15 %, minst omtrent 20 %, minst omtrent 25 %, minst omtrent 30 %, minst omtrent 35 %, minst omtrent 40 %, minst omtrent 45 %, minst omtrent 50 %, minst omtrent 55 %, minst omtrent 60 %, minst omtrent 65 %, minst omtrent 70 %, minst omtrent 75 %, minst omtrent 80 %, minst omtrent 85 %, minst omtrent 90 %, minst omtrent 95 %, eller opp til 100 %. Følgelig, i noen utførelsesformer, er fullstendig steroidseponering oppnådd med behandling av steroidavhengig ulcerøs kolitt med fosfatidylcholin.

Med hensyn til individer som ikke har den steroidavhengige sykdom, refererer steroidrefraktær ulcerøs kolitt til ulcerøs kolitt med symptomer som ikke klarer å respondere på steroidbehandling innen omtrent 7 til omtrent 14 dager. I tilfellet av individer med ulcerøs kolitt som er karakterisert som steroidavhengig, betyr steroidrefraktær ulcerøs kolitt at sykdommen ikke lenger passende responderer på steroidterapi. Individer som lider av steroidavhengig ulcerøs kolitt som blir steroidrefraktær, kan ikke lenger anvende steroider for passende å forbedre symptomer som er forbundet med sykdommen. Utførelsesformer av den foreliggende oppfinnelse er således anvendbare i metoder for å forbedre minst ett symptom på ulcerøs kolitt i et individ som lider av steroidrefraktær ulcerøs kolitt, og metoder for å forbedre minst ett symptom av steroidrefraktær ulcerøs kolitt i individer med

steroidavhengig ulcerøs kolitt som er blitt steroidrefraktær ulcerøs kolitt. I en særlig utførelsesform er den foreliggende oppfinnelse anvendbar i metoder for å forbedre minst ett symptom på ulcerøs kolitt ved å identifisere et individ med steroidrefraktær ulcerøs kolitt og deretter administrere til individet en terapeutisk effektiv mengde av fosfatidylcholin for å forbedre minst ett symptom på den ulcerøse kolitt. En annen særlig utførelsesform omfatter metoder for å forbedre minst ett symptom på ulcerøs kolitt ved først å identifisere et individ med steroidavhengig ulcerøs kolitt som er blitt steroidrefraktær ulcerøs kolitt og deretter administrere til individet en terapeutisk effektiv mengde fosfatidylcholin for å forbedre minst ett symptom på den ulcerøse kolitt.

Hver av metodene som beskrevet her er avhengig av administreringen av fosfatidylcholin (PC) for å oppnå deres terapeutiske fordel. Fosfatidylcholin (PC) er et fosfolipid med den følgende skjematisk strukturformel:



hvor R_1 er en mettet eller umettet fettsyre med 12-24 karbonatomer, og R_2 er en mettet eller umettet fettsyre med 12-24 karbonatomer.

En passende kilde for fosfatidylcholin er lecitin. I noen utførelsesformer av den foreliggende oppfinnelse anvendes betegnelsen "lecitin" for å referere spesifikt til fosfatidylcholin. I andre utførelsesformer refererer lecitin til en blanding av lipider som inneholder fosfatidylcholin. Lecitin kan man f.eks. finne i soya, egg, melkeprodukter og kjøtt. I hver av utførelsesformene av metoden som beskrevet her, blir en terapeutisk effektiv mengde fosfatidylcholin administrert til identifiserte steroidrefraktære eller steroidavhengige individer for å oppnå den terapeutiske fordel. I noen utførelsesformer av den foreliggende oppfinnelse, varierer en terapeutisk effektiv mengde fra omtrent 100 mg til omtrent 8 g fosfatidylcholin pr. dag. Doser som er høyere enn 8 g pr. dag kan være fordelaktige i visse tilfeller. I andre utførelsesformer er den terapeutiske effektive mengden minst omtrent 100 mg, minst omtrent 250 mg, minst omtrent 500 mg, minst omtrent 750 mg, minst omtrent 1 g,

minst omtrent 2 g, minst omtrent 4 g, minst omtrent 6 g eller minst omtrent 8 g fosfatidylcholin pr. dag.

I hver av metodene som beskrevet her er administreringsruten for fosfatidylcholin typisk oral eller rektal. I noen utførelsesformer av rektal administrering, tilføres fosfatidylcholin som et klyster, stikkpille eller som skum. Orale tilførsler kan tilveiebringes i form av passende formuleringer, f.eks. som tabletter, kapsler eller granuler som er inneholdt i poser. I noen utførelsesformer er den orale administrering en administrering med utsatt frigivelse, hvor frigivelsen av fosfatidylcholin begynner etter at formuleringen har passert det fosfolipaseinneholdende bukspyttet som går inn i den nedadgående duodenum gjennom ductus pancreaticus for å sikre at intakt fosfatidylcholin går inn i de distale delene av tarmen og kolon. I en annen utførelsesform frigis fosfatidylcholin fra den orale formuleringen etter dets passering gjennom omtrent de første to tredjedeler av tynntarmen. Ved slik administrering begynner fosfatidylcholinet typisk å frigis i den nedre delen av ileum.

I særlig foretrukne utførelsesformer av den foreliggende oppfinnelse, er orale formuleringer av fosfatidylcholin for anvendelse i metoden som beskrevet her formuleringer som produserer en pH-avhengig utsatt frigivelse. Ved å anvende slike orale formuleringer med pH-avhengig utsatt frigivelse, vil tilførsel av fosfatidylcholin skje i nedre del av ileum og i kolon. Orale formuleringer som produserer slik pH-avhengig utsatt frigivelse kan passende fremstilles ved å belegge fosfatidylcholin-kjerner med filmbelegg og/eller bærermatrixer, som er resistente mot magesyre og som frigir fosfatidylcholinet på en pH-avhengig måte i nedre del av ileum eller i kolon. I foretrukne utførelsesformer anvendes filmovertrekk som inneholder én eller flere akrylpolymerer for pH-avhengig utsatt frigivelse, slik som Eudragit. I særlig foretrukne utførelsesformer anvendes Eudragit L og/eller Eudragit S for å belegge fosfatidylcholinet. I noen av disse foretrukne utførelsesformer, omfatter belegget Eudragit S100. I andre, omfatter belegget et Eudragit L30 og/eller Eudragit L30D.

Orale formuleringer med pH-avhengig utsatt frigivelse for anvendelse i metoden som beskrevet her, kan fremstilles som tabletter, granulater, kapsler, pelleter eller pelletter. Slike formuleringer kan videre inneholde vanlige farmasøytiske eksipienser som inkluderer, men som ikke er begrenset til, bindemidler, fortynningsmidler, bærersubstanser, flytmidler og desintegrerende midler. I slike utførelsesformer er fosfatidylcholinet tilstede i hver enhetsdose av formuleringen i en mengde som

strekker seg fra omtrent 25 mg til omtrent 2 g. I en foretrukket utførelsesform omfatter enhetsdosen av formuleringen omtrent 500 mg fosfatidylcholin.

I en foretrukket utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse, er poser eller andre
5 beholdere som inneholder granuler med pH-avhengig utsatt frigivelse som omfatter fosfatidylcholin belagt med Eudragit, tilveiebrakt. Granulene administreres deretter til individer i henhold til metoden beskrevet her. I en annen foretrukket utførelsesform, er fosfatidylcholinet pakket i et høyt volum i gelatinkapsler. Gelatinkapslene belegges deretter med Eudragit eller annen akrylpolymer for å fremme den pH-avhengige
10 utsatte frigivelsen. I enda en ytterligere foretrukket utførelsesform er granuler eller pelleter av fosfatidylcholin belagt med Eudragit eller annen akrylpolymer for å fremme pH-avhengig frigivelse. Disse granuler eller pelleter pakkes deretter i belagte eller ikke-belagte gelatinkapsler. Eudragit S- og L-formuleringer (f.eks. Eudragit S100, Eudragit L100, Eudragit L30, og/eller Eudragit L30D), alene eller i kombinasjon, kan
15 anvendes for å fremme en utsatt frigivelse ved $\text{pH} \geq 6,4$, som man finner i terminal ileum. Bruk av Eudragit-formuleringer og deres blandinger (L-, S- og R-formuleringer) for pH-avhengig utsatt frigivelse er kjent innen teknikken. Utførelser som f.eks. beskriver fosfatidylcholinformuleringer med pH-avhengig utsatt frigivelse er beskrevet i US patent nr. 6 677 319.

20

I noen av metodene beskrevet her, administreres fosfatidylcholin til et individ i en mengde som strekker seg fra omtrent 100 mg til omtrent 8 g pr. dag, skjønt høyere doser kan være en fordel i visse tilfeller. I en foretrukket utførelsesform, vil mengden som administreres strekke seg fra omtrent 500 mg til omtrent 4 g pr. dag. I en enda
25 mer foretrukket utførelsesform, vil mengden av fosfatidylcholin som administreres strekke seg fra omtrent 1 g til omtrent 2 g pr. dag. I en spesielt foretrukket utførelsesform er mengden av fosfatidylcholin som administreres til et individ omtrent 2 g pr. dag.

I metoden som beskrevet her kan fosfatidylcholinformuleringen administreres fra én gang til flere ganger daglig. I én utførelsesform administreres formuleringene fra omtrent 1 til omtrent 8 ganger daglig, idet formuleringene foretrukket administreres fra omtrent 2 til omtrent 6 ganger pr. dag, mer foretrukket administreres formuleringene fra omtrent 3 til omtrent 5 ganger pr. dag, enda mer foretrukket administreres
35 formuleringene omtrent 4 ganger pr. dag.

I overenstemmelse med metodene beskrevet her, kan fosfatidylcholinformuleringer administreres oralt med eller uten mat. I en foretrukket utførelsesform, blir en oral formulering med pH-avhengig utsatt frigivelse administrert nær tiden for måltid. I én utførelsesform kan formuleringen administreres omtrent 3 timer før et måltid, foretrukket omtrent 2 timer før et måltid, mer foretrukket omtrent 1 time før et måltid, og enda mer foretrukket umiddelbart før måltidet. I en annen utførelsesform administreres formuleringen under et måltid. I enda en annen utførelsesform administreres formuleringen etter et måltid. I slike utførelsesformer kan formuleringen administreres omtrent 3 timer etter et måltid, foretrukket omtrent 2 timer etter et måltid, mer foretrukket omtrent 1 time etter et måltid, enda mer foretrukket umiddelbart etter måltidet.

En foretrukket metode for å gjennomføre den ovennevnte administrering er å forsyne individet med omtrent 500 mg fosfatidylcholin omtrent 4 ganger pr. dag. Det vil imidlertid forstås at mengden av fosfatidylcholin som tilveiebringes i hver dose, antall doser pr. dag, og den totale daglige mengden av fosfatidylcholin som administreres kan variere, basert på alvorligheten av symptomer og grad av symptombedring som reaksjon på doseringsregimet.

I noen utførelsesformer av den foreliggende oppfinnelse varierer varigheten av behandling basert på alvorligheten av symptomprogresjon av sykdommen som reaksjon på behandlingen. I overenstemmelse med hver av metodene beskrevet her, kan administrering av fosfatidylcholin fortsettes i minst omtrent én uke, minst omtrent 2 uker, minst omtrent 3 uker, minst omtrent 4 uker, minst omtrent 1 måned, minst omtrent 2 måneder, minst omtrent 3 måneder, minst omtrent 4 måneder, minst omtrent 5 måneder, minst omtrent 6 måneder, minst omtrent 7 måneder, minst omtrent 8 måneder, minst omtrent 9 måneder, minst omtrent 10 måneder, minst omtrent 11 måneder, eller minst omtrent 12 måneder. I andre utførelsesformer fortsettes administreringen av fosfatidylcholin om nødvendig i hele individets levetid.

Effektiviteten av metodene beskrevet her kan undersøkes ved å måle behandlede individer ved å anvende indekser for å undersøke alvorligheten av ulcerøs kolitt som er kjent innen teknikken. Disse indekser inkluderer, men er ikke begrenset til, klinisk aktivitetsindeks (CAI), den endoskopiske aktivitetsindeks (EAI), histologi-indeksen (HI), "Short Clinical Colitis Activity Index" (SCCAI), Mayo-skår og livskvalitetsindeks (LQI eller IBDQ-D). En fagkyndig på området vil skjønne at slike indekser er vanlige diagnostika, som anvendes for å evaluere progresjon og/eller effektivitet av

behandling av ulcerøs kolitt. Det vil imidlertid forstås at annen tilgjengelig diagnostikk også kan anvendes for å undersøke effektiviteten av metodene som beskrevet her.

I noen utførelsesformer av metodene beskrevet her, vil administrering av fosfatidylcholin til et individ som har steroidavhengig eller steroidrefraktær ulcerøs kolitt resultere i en endoskopisk aktivitetsindeks (EAI) forbedring på minst 5 %, minst 10 %, minst 15 %, minst 20 %, minst 25 %, minst 30 %, minst 35 %, minst 40 %, minst 45 %, minst 50 %, minst 55 %, minst 60 %, minst 65 %, minst 70 %, minst 75 %, minst 80 %, minst 85 %, minst 90 %, minst 95 % eller 100 %.

10

I noen utførelsesformer av metodene beskrevet her, vil administrering av fosfatidylcholin til et individ med steroidavhengig eller steroidrefraktær ulcerøs kolitt resultere i en histologisk indeksreduksjon på minst 5 %, minst 10 %, minst 15 %, minst 20 %, minst 25 %, minst 30 %, minst 35 %, minst 40 %, minst 45 %, minst 50 %, minst 55 %, minst 60 %, minst 65 %, minst 70 %, minst 75 %, minst 80 %, minst 85 %, minst 90 %, minst 95 % eller 100 %.

15

I noen utførelsesformer av metodene beskrevet her, vil administrering av fosfatidylcholin til et individ med steroidavhengig eller steroidrefraktær ulcerøs kolitt resultere i en forbedring av klinisk aktivitetsindeks på minst 5 %, minst 10 %, minst 15 %, minst 20 %, minst 25 %, minst 30 %, minst 35 %, minst 40 %, minst 45 %, minst 50 %, minst 55 %, minst 60 %, minst 65 %, minst 70 %, minst 75 %, minst 80 %, minst 85 %, minst 90 %, minst 95 % eller 100 %.

20

I noen utførelsesformer av metodene beskrevet her vil administrering av fosfatidylcholin til et individ med en steroidavhengig eller steroidrefraktær ulcerøs kolitt som resulterer i en forbedring av livskvalitetsindeks på minst 5 %, minst 10 %, minst 15 %, minst 20 %, minst 25 %, minst 30 %, minst 35 %, minst 40 %, minst 45 %, minst 50 %, minst 55 %, minst 60 %, minst 65 %, minst 70 %, minst 75 %, minst 80 %, minst 85 %, minst 90 %, minst 95 % eller 100 %.

25

30

Ved at utførelsesformer av den foreliggende oppfinnelse nå er generelt beskrevet, vil en ytterligere forståelse oppnås under henvisning til bestemte spesifikke eksempler som er tilveiebrakt her, for illustrerende formål.

35

Eksempel 1

En dobbel-blind, randomisert studie ble gjennomført ved Heidelberg University Hospital. En prøvemengde på 60 pasienter ble valgt i overenstemmelse med prosedyren som fremsatt i Stremmel W, Merle U, Zahn A, Autschbach F, Hinz U, Ehehalt R., *Retarded release phosphatidylcholine benefits patients with chronic active ulcerative colitis*. Gut, 2005, 54, 966-71. 144 pasienter meldte seg til studien, 131 av dem hadde bekreftet ulcerøs kolitt, og 84 et kronisk aktivt forløp. 60 pasienter oppfylte innlemmelseskriteriene for langtids steroidterapi, med en kontinuerlig inflammatorisk aktivitet over minst 4 måneder (gjennomsnittlig 2,5 år, tabell 1), og en klinisk aktivitetsindeks (CAI), og endoskopisk aktivitetsindeks (EAI) som hver ≥ 5 (steroid refraktært forløp). Studieprotokollen var godkjent av den fastsatte etiske komité i henhold til Helsinki-erklæringen og registrert ved ClinicalTrials.gov (nr. NCT00259545). Alle pasienter ga skriftlig samtykke før innlemmelse og kunne trekke seg fra studien på et hvilket som helst tidspunkt.

Tabell 1: Pasientegenskaper ved studiebegynnelse

Behandlingsgruppe	PC-gruppe (n=30)	Placebogruppe (n=30)	Totalt (n=60)	p-verdi
Kjønn				1,00
Hannkjønn	18	17	35	
Hunnkjønn	12	13	25	
Alder (gjennomsnitt)	37,7 (SD 10,4)	35,4 (SD 13,2)	36,6 (SD11,9)	0,28
Utvidelse av sykdom				1,00
Pankolitt	14 (46,7 %)	13 (43,3 %)	27 (45,0 %)	
Til høyre bøyning	2 (6,7 %)	2 (6,7 %)	4 (6,7 %)	
Til venstre bøyning	13 (43,3 %)	12 (40,0 %)	25 (41,7 %)	
Til SIGMA	1 (3,3 %)	3 (10 %)	4 (6,7 %)	
Gjennomsnittlig prednisonequivalent	18,8 mg (SD 12,3)	14,6 mg (SD 8,7)	16,7 mg (SD 10,8)	0,15
Varighet av steroid inntak (år)	2,3 (SD 12,3)	2,2 (SD 2,0)	2,2 (SD 2,4)	0,67
Varighet av aktivt forløp (år)	3,1 (SD 3,5)	1,9 (SD 1,8)	2,5 (SD 2,8)	0,49
Varighet av sykdom (år)	10,2 (SD 6,9)	6,9 (SD 5,9)	8,6 (SD 6,6)	0,06

Samtidig medisinerings	24	21		0,56
5-ASA-preparater	21	19		
E. coli Nissle 1917	4	3		
CAI (gjennomsnitt)	8,6 (SD 2,7)	7,0 (SD 1,7)	7,8 (SD 2,4)	0,04
EAI (gjennomsnitt)	7,4 (SD 1,3)	7,1 (SD 1,5)	7,3 (SD 1,4)	0,45
Histologi-indeks (gjennomsnitt)	2,7 (SD 0,9)	3,1 (SD 0,9)	2,9 (SD 0,9)	0,13
IBDQ-D (gjennomsnitt)	110,7 (SD 27,4)	124,3 (SD 26,2)	117,5 (SD 27,4)	0,05

En klinisk evaluering med kolonskopi og flere biopsier ble gjennomført etter en screeningfase på minst 10 dager, og etter 12-uker studieperioden. Den grunnleggende medisinerings ved studiebegynnelse for 5 aminosalisylater og/eller E. coli Nissle i 75 % av pasientene ble fortsatt under studien, og forandringen av den grunnleggende medisinerings ble sterkt bekjempet. 53 pasienter tok ikke immunosuppresjonsmidlet, 18 på grunn av manglende effektivitet (30,0 %), 12 hadde bivirkninger fra azatioprin/6-merkaptopurin (20,0 %), og 23 avslo disse legemidler på grunn av mulige komplikasjoner (38,0 %). 7 pasienter på azatioprin/6-merkaptopurin hadde vært på medisinerings i minst 6 måneder, og måtte opprettholde den samme dosen under studien. Pasienter på syklosporin, takrolimus eller metotreksat ble utelukket fra studien. Rektale applikasjoner ble ikke akseptert under studien for å unngå interferens med endoskopiske og histologiske indekser. Pasienter ble bedt om å fylle ut en daglig diaréoversikt som inkluderte antall tarmbevegelser, mengde blod i avføring, velbefinnende, abdominal smerte, ekstraintestinale manifestasjoner, feber og reell medisinerings.

Etter å ha mottatt studiemedisinerings i to uker, fikk alle pasientene instruksjoner om å redusere deres steroiddose om mulig. Ukentlige telefonintervjuer med hver pasient ble gjennomført. Avhengig av utgangsdosen, ble steroider redusert ukentlig med 10 mg prednison ekvivalente reduksjonstrinn. Når en 10 mg dose var nådd, ble steroider redusert i ukentlige trinn på 7,5, 5,0, 2,5 og 0 mg. Dersom symptomene ble forverret med 25 % (med hensyn til avføringshyppighet, indekser for blod i avføring, abdominal smerte og generelt velbefinnende), hadde man en pause i steroidreduksjonen eller i tilfellet av akutte inflammatoriske episoder, ble en redningsterapi med 50 mg prednison i tre dager initiert, etterfulgt av den nest høyeste steroiddosen i

reduksjonsregimet. Hver forandring i steroiddosen ble avgjort av et panel av tre spesialister.

Studiemedisineringen ble forberedt av Allphamed-NextPharma, Gottingen, på den måten som er detaljert angitt i Stremmel W, Merle U, Zahn A, Autschbach F, Hinz U, Eehalt R., *Retarded release phosphatidylcholine benefits patients with chronic active ulcerative colitis*. Gut, 2005, 54. 966-71. Begge studiemedisineringer (Eudragit S100 innkapslet PC og cellulose som placebo), ble fremstilt som ikke-skjelnbare granulære preparater, og ble emballert i nummererte bokser ved å anvende tilfeldig permuterte blokker av seks pasienter. Randomiseringslisten ble gitt til en uavhengig studiekontroll (KKS Heidelberg), som overførte listen etter databaseavslutning til statistikeren. Studiemedisineringen ble administrert oralt QTD (0,5 g PC eller placebo pr. dose) etter måltider, som resulterte i 2 g PC eller cellulose pr. dag. 2 g cellulose daglig i placebo-gruppen ble ikke betraktet til å være relevant, da normal mat inneholder en mye høyere dose med omtrent 16 g (SD 7) cellulose pr. dag. Overholdelse ble kontrollert ved telefonintervjuer, returnering av de tomme medisineringsboksene og daglige diaréoversikter.

Effektivitet ble bestemt ved CAI og EAI så vel som ved en livskvalitetsindeks (IBDQ-D). Histologien til rektale biopsier fra 10 og 20 cm ab ano ble bare evaluert av en uavhengig patolog som var blindet med hensyn til klinisk informasjon, ved å anvende en modifisert skala av Truelove og Richards indeksparametere som fremsatt i Stremmel W, Marie U, Zahn A, Autshbach F, Hinz U, Eehalt R., *Retarded release phosphatidylcholine benefits patients with chronic active ulcerative colitis*. Gut, 2005. 54, 966-71.

Det primære endepunkt ble definert som steroid seponering på slutten av studien, kombinert med enten en ledsagende oppnåelse av en klinisk inaktiv tilstand ($CAI \leq 3$) eller en ≥ 50 % CAI-reduksjon sammenliknet med basislinje (fullstendig respons).

Sekundære endepunkter inkluderte: [1] delvis respons definert som en fullstendig steroid seponering og en ≤ 50 % CAI-forbedring, men ingen CAI-svekkelse ≥ 20 %; [2] forbedring av CAI, EIA, histologisk og livskvalitetsindeks uavhengig av steroid seponering. Antall pasienter som responderte ble sammenliknet mellom begge behandlingsgrupper. For CAI- og EAI-kategoriene, ble pasienter oppdelt mellom dem som nådde en klinisk inaktiv tilstand (indeks ≤ 3) og dem som oppnådde ≥ 50 % forbedring. For histologi og IBDQ-D-indeksene, ble en ≥ 25 % forbedring av skåren

tatt som en diskriminerende verdi. I tillegg ble CAI, EAI, histologisk og IBDQ-D-indeks evaluert ved å beregne absolutte og relative forandringer fra basislinje til slutten av studien.

5 Bivirkninger ble nedtegnet i en protokoll. Antall hvite blodceller, hemoglobin, blodplater, C-reaktivt protein, kreatinin, urea, alaninaminotransferase, aspartat aminotransferase, gammaglutamyltransferase, og totalbilirubin ble bestemt ved begynnelsen og slutten av studien, som laboratoriesikkerhetsparametere. Da der ikke var noen relevante forskjeller for disse sikkerhetsparametere observert mellom
10 placebo og PC under studien, er detaljerte data ikke tilveiebrakt her.

All statistisk analyse ble gjennomført ved å anvende SAS programvare (Release 9.1.3, SAS Institute, Inc., Cary, NC). Analysene ble gjennomført med en "intent to treat" (ITT) tilnærming. Alle pasienter som var behandlet, og som har minst én effektivitets-
15 parameter post-basis ble således inkludert i effektivitetsanalysen. En ytterligere pr. protokollanalyse ble gjennomført, som bekreftet ITT-analysene. Dataene var ekvivalente og er derfor ikke tilveiebrakt her.

Sammenlikning av primære og sekundære variabler mellom de to behandlingsgruppene, så vel som sammenliknbarheten av behandlingsgrupper mot kategoriske data,
20 ble gjennomført ved å anvende Fishers eksakte test. Mann-Whitney U-tester ble gjennomført for å detektere forskjeller mellom PC og placebo for kontinuerlige variabler ved begynnende studie, så vel som absolutte og relative forandringer fra basislinje til slutten av studien. Videre ble absolutte og relative forandringer fra
25 basislinje til slutten av studien undersøkt med begge behandlingsgrupper ved å anvende Wilcoxon's "signed rank" testen. Kontinuerlige variable ble uttrykt som gjennomsnittsverdier med standardavvik (SD). Fordeling av absolutte forandringer i CAI, EAI, histologisk og LQI fra basislinje til slutten av studien, ble presentert ved boksdiagrammer (figurer 1A-D).

30 De demografiske dataene i PC- og placebogruppen var sammenliknbare med en trend mot høyere sykdomsaktivitet i PC-gruppen (tabell 1). Denne trend interfererer imidlertid ikke med oppnåelse av primære eller sekundære variabler som vist ved dikotomi-endepunktanalysen (tabeller 2 og 3).

35

Tabell 2: Responsrater for primære endepunktvariabler

Behandlingsgruppe	PC-gruppe	Placebogruppe	p-verdi
Fullstendig respons			
Steroid seponering og lav klinisk aktivitet ($CAI \leq 3$)	12	3	0,02
Steroid seponering og ≥ 50 % reduksjon av CAI (med $CAI < 3$)	3	0	
Totalt	15	3	0,02
Delvis respons			
Steroid seponering og < 50 % reduksjon av CAI	9	0	$< 0,001$
Ikke-respons			
≥ 50 % steroid reduksjon	1	2	
, 50 % steroid reduksjon	5	25	
Totalt	6	27	$< 0,001$

Tabell 3: Responsrater for sekundære endepunktvariabler

	PC-gruppe	Placebo (n=30)	P-verdi
CAI ≤ 3 ved studieslutt			0,03
Oppnådd	14	5	
Ikke oppnådd	16	25	
Δ CAI (≥ 50 %)			0,03
Oppnådd	17	5	
Ikke oppnådd	13	25	
EAI ≤ 3 ved studieslutt			$< 0,001$
Oppnådd	18	1	
Ikke oppnådd	12	29	

Δ EAI (≥ 50 %)			< 0,001
Oppnådd	21	1	
Ikke oppnådd	9	29	
Δ histologiskår (≥ 25 %)			0,29
Oppnådd	15	10	
Ikke oppnådd	15	20	
Δ IBDQ-D (≥ 25 %)			0,001
Oppnådd	19	6	
Ikke oppnådd	11	24	

Bemerk: To frafall i PC-gruppen med manglende data ble behandlet som "ikke oppnådd".

5 Steroidseponering og en samtidig oppnåelse av en klinisk inaktiv tilstand ($CAI \leq 3$) ble registrert i 12 av pasientene (40 %) i PC-gruppen, mens kun i 3 pasienter (10 %) under placebo ($p=0,02$). I tillegg oppnådde tre pasienter i PC-gruppen fullstendig seponering fra steroider og forbedret deres CAI med ≥ 50 %. Det primære endepunkt for steroidseponering og $CAI \leq 3$, eller CAI-forbedring ≥ 50 % (fullstendig respons), ble således oppnådd i 50 % av pasientene i PC-gruppen og i 10 % av pasientene i placebogruppen ($p=0,002$) (tabell 2). Der var ytterligere 9 pasienter (30 %) under PC (men ikke under placebo) som sluttet med steroider men hvis CAI verken ble forbedret med ≥ 50 % eller svekket med ≥ 20 % (delrespons) ($p \leq 0,001$). Blant 15 fullstendige respondere i PC-gruppen, viste 13 ≥ 50 % forbedring av deres EAI (EAI ≥ 3 i 12 pasienter), og av disse 12 med lav endoskopisk aktivitet, oppnådde 7 også en ≥ 25 % forbedring av deres histologi-indeks. Seks ikke-respondere ble registrert i PC-gruppen, mens placebogruppen rapporterte om 27 ikke-respondere ($p \leq 0,001$). Dette inkluderer to pasienter uten målinger på slutten av studien i PC-gruppen og én screeningfeil under placebo (ITT).

20

To avslutningsverdier ble valgt: [1] den absolutte terskelverdi for $CAI \leq 3$ som definerer inaktiv sykdom (16) og [2] den relative forbedring i $CAI \geq 50$ % (tabell 3).

25 Inaktiv sykdom ble observert i 14 PC-behandlede pasienter (46,7 %) sammenliknet med 5 pasienter (16,7 %) i placebokontrollen ($p=0,03$). Forbedring i $CAI \geq 50$ % ble registrert i 17 PC-pasienter (56,7 %), men kun i 5 (16,7 %) placebopasienter ($p=0,003$). Med hensyn til størrelsen av forandring, avtok gjennomsnittlig CAI i PC-

gruppen fra 8,6 [SD 2,7] til 4,1 [SD 3,7] ($p \leq 0,001$) versus et fall fra 7,0 [SD 1,7] til 6,4 [SD 5,0] i placebogruppen ($p=0,08$) (figur 1A). Dette tilsvarer en relativ forbedring på 52,0 % under PC sammenliknet med 8,6 % under placebo ($p \leq 0,001$).

5 Parallelt med CAI var der en ≥ 50 % forbedring av EAI i 21 pasienter av PC-gruppen (18 med en EAI ≤ 3) sammenliknet med én pasient i placebogruppen ($p \leq 0,001$) (tabell 3). Gjennomsnittlig reduksjon i indeksskåren avtok fra 7,4 [SD 1,3] til 3,7 [SD 1,9] ($p \leq 0,001$) i PC-pasienter, men forble nesten uforandret i placebopasienter (7,1 [SD 1,5] til 7,2 [SD 1,7] ($p=0,15$)) (figur 1B). Dette tilsvarer en relativ
10 forbedring på 50,6 % under PC, sammenliknet med en 2,5 % forverring under placebo ($p \leq 0,001$).

En ≥ 25 % reduksjon av histologi-indeksen ble observert i 15 pasienter (50,0 %) i PC-gruppen sammenliknet med 10 (33 %) i placebogruppen ($p=0,29$) (tabell 3).
15 Gjennomsnittsverdi for indeksen falt i PC-pasienter fra 2,7 [SD 0,9] til 2,2 [SD 1,1] ($p=0,004$), mens placebopasienter opprettholdt en nærmest uforandret gjennomsnittlig histologiskår på 3,1 [SD 0,9] og 2,9 [SD 1,1] ($p=0,33$) (figur 1C). Dette tilsvarer en relativ forbedring på 18,6 % under PC sammenliknet med 0,7 % under placebo ($p=0,04$).

20

All subjektiv kvalitet for livsparametere som inkluderer tarmsymptomer, systemiske symptomer og emosjonelle og sosiale funksjoner ble registrert ved den benyttede IBDQ-D. En skårforbedring av ≥ 25 % ble oppnådd i 19 pasienter (63 %) i PC-gruppen, og seks (20 %) i placebogruppen ($p=0,001$). Gjennomsnittlig skår økte fra
25 110,7 [SD 27,4] til 158,3 [SD 37,3] ($p \leq 0,001$) under PC, og fra 124,3 [SD 26,2] til 136,7 [SD 35,6] ($p=0,09$) under placebo (figur 1D). Dette tilsvarer en relativ forbedring på 49,5 % under PC, sammenliknet med 12,6 % under placebo ($p \leq 0,001$).

To pasienter i PC-gruppen trakk seg fra studien, én på grunn av en akutt inflammatorisk episode og én på grunn av ikke-samarbeidsvillighet (avslo endelig undersøkelse). I placebogruppen trakk én pasient seg tidlig fra studien på grunn av klinisk forverring. En pasient i placebo ble betraktet som screeningfeil, da metotreksatbehandling var begynt innenfor screeningfasen.

35 Under studien var den mest vanlige bivirkning oppblåsthet, som ble observert i 11 PC- og 6 placebopasienter ($p=0,30$) (tabell 4). En pasient i PC-gruppen opplevde

discusprolaps som ikke ble betraktet som studierelatert. De andre registrerte bivirkninger var tilfeldig fordelt blant begge behandlingsgrupper ($p=0,86$).

Tabell 4: Bivirkninger i PC- og placebogruppene

Bivirkning	PC	I°	II°	III°	Placebo	I°	II°	III°	P-verdi
Anal in-kontinens					1	1			
Oppblåsthet	11	11			6	5	1		0,30
Diaré	1		1		1		1		
Diffus alopeci	1	1			1		1		
Nedsatt appetitt	1	1							1,00
Dysfagi					1	1			
Ødem	1	1							1,00
Tretthet/ slapphet	1	1			1	1			
Gastroenteritt					1	1			
Hodepine	2	2							0,49
Discusprolaps	1			1					1,00
Hetetokter	2	2			1	1			1,00
Hyperhidrose	3	3			2	2			1,00
Økt appetitt	2	2			1	1			1,00
Gulsott	1	1			1	1			
Slimet avføring					2	2			
Muskulære kramper	1	1							
Kvalme	1	1			2	2			
Parestesi					1	1			
Kløe	1	1			2	1	1		
Alvorlig eksacerbasjon av kolitt	1			1	1			1	
Søvnforstyrrelse	1	1							1,00
Vertigo	1	1			1	1			
Vekttap	1	1			1	1			
Xerodermi	1		1		3	3			
Xerostomi					2	2			
Totalt	34	30	2	2	31	26	4	1	0,86

Metodene og preparatene beskrevet her er nå representative for foretrukne utførelsesformer og er angitt som eksempler.

PATENTKRAV

1. Fosfatidylcholin for anvendelse i en metode for å forbedre minst ett symptom på ulcerøs kolitt, hvor nevnte metode omfatter:
 - 5 identifisering av et individ med steroidavhengig ulcerøs kolitt; og
 - administrering til nevnte individ av en terapeutisk effektiv mengde av fosfatidylcholin, for derved å bedre minst ett symptom på nevnte ulcerøse kolitt.
2. Fosfatidylcholin for anvendelse i metoden ifølge krav 1, hvor nevnte fosfatidylcholin administreres i en oral formulering med utsatt frigivelse, hvor den utsatte frigivelsen foretrukket er pH-avhengig, hvor formuleringen med pH-avhengig utsatt frigivelse foretrukket omfatter en magesyreresistent substans, hvor den magesyreresistente substansen foretrukket er valgt fra gruppen som består av filmovertrekk og bærermatrixer, eller hvor den magesyreresistente substansen foretrukket omfatter akrylpolymerer, hvor nevnte akrylpolymer foretrukket er Eudragit, mer foretrukket Eudragit S100, eller hvor nevnte akrylpolymer er Eudragit L30, hvor den orale formulering ved pH-avhengig utsatt frigivelse foretrukket omfatter omtrent 500 mg fosfatidylcholin.
3. Fosfatidylcholin for anvendelse i metoden ifølge krav 1, hvor nevnte terapeutisk effektive mengde av fosfatidylcholin varierer fra omtrent 100 mg til omtrent 8 g pr. dag, eller hvor nevnte terapeutisk effektive mengde av fosfatidylcholin varierer fra omtrent 500 mg til omtrent 4 g pr. dag, eller hvor nevnte terapeutisk effektive mengde av fosfatidylcholin er omtrent 2 g pr. dag.
4. Fosfatidylcholin for anvendelse i metoden ifølge krav 1, hvor nevnte fosfatidylcholin administreres nær måltidstid, eller hvor nevnte fosfatidylcholin administreres fra omtrent 1 til omtrent 8 ganger pr. dag, eller hvor nevnte fosfatidylcholin administreres omtrent 4 ganger pr. dag, eller hvor fosfatidylcholinet administreres i minst 1 uke, eller hvor fosfatidylcholinet administreres i minst 2 uker, eller hvor fosfatidylcholinet administreres gjennom individets levetid.
5. Fosfatidylcholin for anvendelse i metoden ifølge krav 1, hvor administrering resulterer i en forbedring av livskvalitetsindeksskår på minst 25 %, eller hvor administrering resulterer i en histologi-indeksreduksjon på minst 25 %, eller hvor administrering resulterer i en forbedring av en endoskopisk aktivitetsindeks på minst

50 %, eller hvor administrering resulterer i en bedring av klinisk aktivitetsindeks på minst 50 %, eller hvor administrering resulterer i opphør av klinisk aktiv ulcerøs kolitt.

5 6. Fosfatidylcholin for anvendelse i metoden ifølge krav 1, hvor nevnte steroidavhengighet forbedres med minst omtrent en 30 % dosereduksjon av steroider administrert til et individ for behandling av ulcerøs kolitt, eller hvor nevnte dosereduksjon er minst omtrent 50 %, eller hvor nevnte dosereduksjon er minst omtrent 75 %, eller hvor nevnte dosereduksjoner 100 %.

10 7. Fosfatidylcholin for anvendelse i en metode for å forbedre minst ett symptom på ulcerøs kolitt, hvor nevnte metode omfatter:

identifisering av et individ med en steroidavhengig ulcerøs kolitt som er blitt steroidrefraktær ulcerøs kolitt; og

15 administrering til nevnte individ av en terapeutisk effektiv mengde av fosfatidylcholin, for derved å forbedre minst ett symptom på nevnte ulcerøse kolitt.

8. Fosfatidylcholin for anvendelse i metoden ifølge krav 7, hvor nevnte fosfatidylcholin administreres i en oral formulering med utsatt frigivelse, hvor den utsatte frigivelsen foretrukket er pH-avhengig, hvor formuleringen med pH-avhengig
20 utsatt frigivelse foretrukket omfatter en magesyreresistent substans, hvor den magesyreresistente substansen foretrukket er valgt fra gruppen som består av filmovertrekk og bærermatrixer, eller hvor den magesyreresistente substansen foretrukket omfatter akrylpolymerer, hvor nevnte akrylpolymerer foretrukket er Eudragit, mer foretrukket Eudragit S100 eller Eudragit L30, hvor den orale formulering
25 med pH-avhengig utsatt frigivelse foretrukket omfatter omtrent 500 mg fosfatidylcholin.

9. Fosfatidylcholin for anvendelse i metoden ifølge krav 7, hvor nevnte terapeutisk effektive mengde av fosfatidylcholin strekker seg fra omtrent 100 mg til omtrent 8 g
30 pr dag, eller hvor nevnte terapeutiske effektive mengde av fosfatidylcholin strekker seg fra omtrent 500 mg til omtrent 4 g pr. dag, eller hvor nevnte terapeutiske effektive mengde av fosfatidylcholin er omtrent 2 g pr. dag.

35 10. Fosfatidylcholin for anvendelse i metoden ifølge krav 7, hvor nevnte fosfatidylcholin administreres nær måltidstid, eller hvor nevnte fosfatidylcholin administreres fra omtrent 1 til omtrent 8 ganger pr. dag, eller hvor nevnte fosfatidylcholin administreres omtrent 4 ganger pr. dag, eller hvor fosfatidylcholinet

administreres i minst 1 uke, eller hvor fosfatidylcholinet administreres i minst 2 uker, eller hvor fosfatidylcholinet administreres gjennom individets levetid.

5 11. Fosfatidylcholin for anvendelse i metoden ifølge krav 7, hvor administrering resulterer i en forbedring av livskvalitetsindeksskår på minst 25 %, eller hvor administrering resulterer i en histologi-indeksreduksjon på minst 25 %, eller hvor administrering resulterer i en forbedring av endoskopisk aktivitetsindeks på minst 50 %, eller hvor administrering resulterer i en forbedring av klinisk aktivitetsindeks på minst 50 %, eller hvor administrering resulterer i et opphør av klinisk aktiv ulcerøs kolitt.

12. Fosfatidylcholin for anvendelse i en metode for å forbedre minst ett symptom på ulcerøs kolitt, som omfatter:
identifisering av et individ med steroidrefraktær ulcerøs kolitt; og
15 administrering til nevnte individ en terapeutisk effektiv mengde av fosfatidylcholin, for derved å forbedre minst ett symptom på nevnte ulcerøse kolitt.

13. Fosfatidylcholin for anvendelse i metoden ifølge krav 12, hvor nevnte fosfatidylcholin administreres i en oral formulering med utsatt frigivelse, hvor den
20 utsatte frigivelsen foretrukket er pH-avhengig, hvor formuleringen med den pH-avhengig utsatte frigivelsen foretrukket omfatter en magesyreresistent substans, hvor den magesyreresistente substansen foretrukket er valgt fra gruppen som består av filmovertrekk og bærermatrixer, eller hvor den magesyreresistente substansen foretrukket omfatter akrylpolymerer, hvor nevnte akrylpolymer foretrukket er
25 Eudragit, mer foretrukket Eudragit S100 eller Eudragit L30, hvor den orale formulering med pH-avhengig utsatt frigivelse foretrukket omfatter omtrent 500 mg fosfatidylcholin.

14. Fosfatidylcholin for anvendelse i metoden ifølge krav 12, hvor nevnte
30 terapeutisk effektive mengde av fosfatidylcholin strekker seg fra omtrent 100 mg til omtrent 8 g pr. dag, eller hvor nevnte terapeutisk effektive mengde av fosfatidylcholin strekker seg fra omtrent 500 mg til omtrent 4 g pr. dag, eller hvor nevnte terapeutisk effektive mengde av fosfatidylcholin er omtrent 2 g pr. dag.

35 15. Fosfatidylcholin for anvendelse i metoden ifølge krav 12, hvor nevnte fosfatidylcholin administreres nær måltidstid, eller hvor nevnte fosfatidylcholin administreres fra omtrent 1 til omtrent 8 ganger pr. dag, eller hvor nevnte

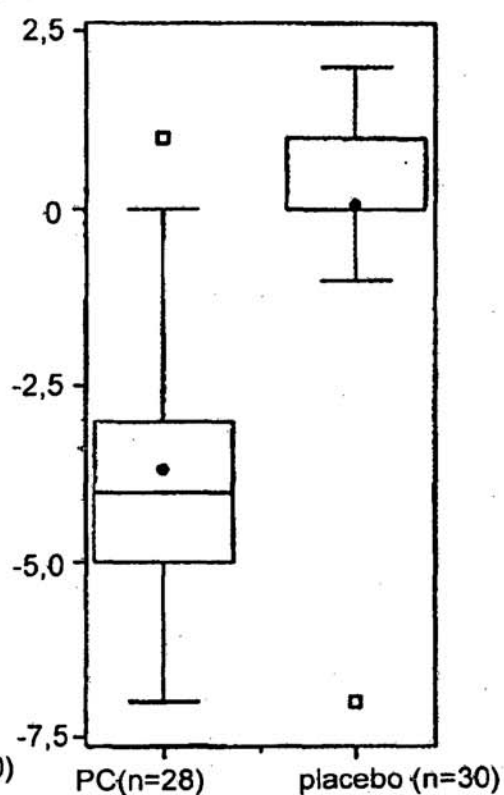
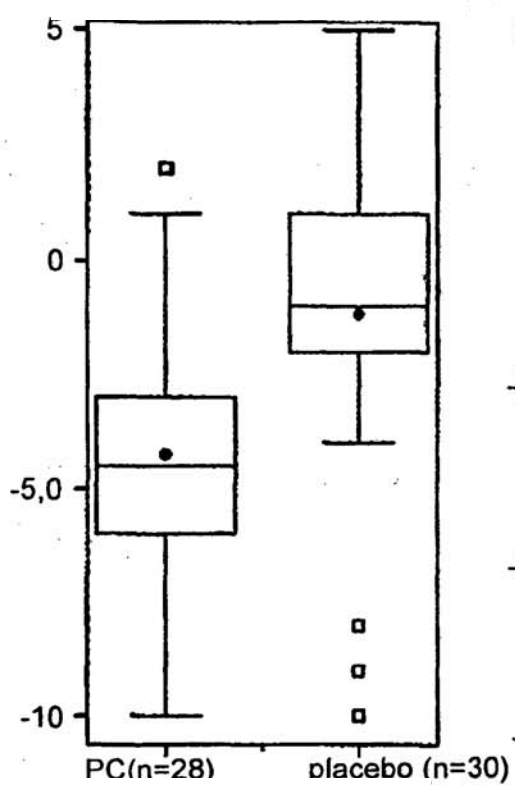
fosfatidylcholin administreres omtrent 4 ganger pr. dag, eller hvor fosfatidylcholinet administreres i minst 1 uke, eller hvor fosfatidylcholinet administreres i minst 2 uker, eller hvor fosfatidylcholinet administreres gjennom individets levetid.

- 5 16. Fosfatidylcholin for anvendelse i metoden ifølge krav 12, hvor administrering resulterer i en forbedring av livskvalitetsindeksskår på minst 25 %, eller hvor administrering resulterer i en histologi-indeksreduksjon på minst 25 %, eller hvor administrering resulterer i en forbedring av endoskopisk aktivitetsindeks på minst 50 %, eller hvor administrering resulterer i en forbedring av klinisk aktivitetsindeks på
- 10 minst 50 %, eller hvor administrering resulterer i et opphør av klinisk aktiv ulcerøs kolitt.

A: klinisk aktivitetsindeks (CAI)

1/1

B: endoskopisk aktivitetsindeks (EAI)



C: histologi-indeks

D: livskvalitetsindeks (IBDO-D)

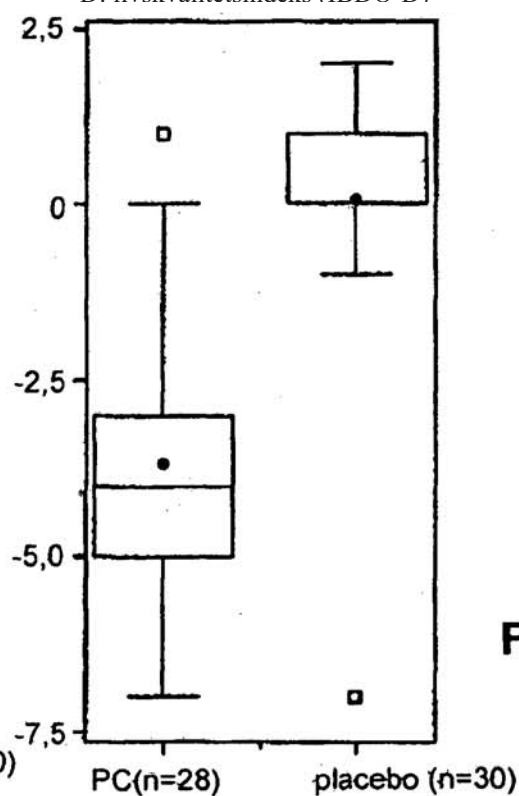
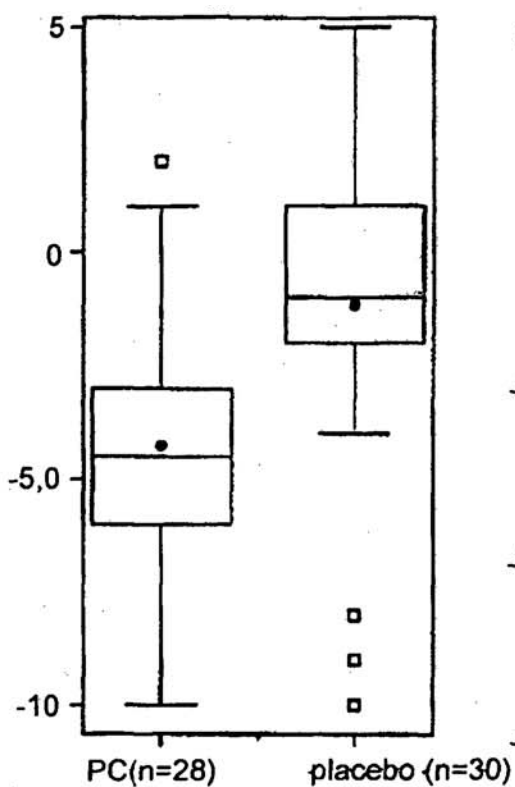


Fig.