

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

**2002 - 1522**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **11.12.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **10.01.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/10000577**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.10.2002**  
(Věstník č. 10/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/EP00/12504**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/51047**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

**A 61 K 31/194**

**A 61 P 25/28**

(71) Přihlašovatel:

**FUMAPHARM AG, Muri, CH;**

(72) Původce:

**Joshi Kumar Rajendra, Zürich, CH;**

**Strebel Hans-Peter, Muri, CH;**

(74) Zástupce:

**Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Farmaceutický prostředek k léčení  
mitochondriálních chorob**

(57) Anotace:

Přítomné řešení se týká použití jednotlivých derivátů kyseliny fumarové nebo jejich směsí pro přípravu farmaceutického prostředku pro léčení mitochondriálních chorob, zvláště pro léčení Parkinsonova syndromu, Alzheimerovy choroby, Huntingtonovy chorey, pigmentózní retinopatie a mitochondriální encefalomyopatie. Derivát(y) kyseliny fumarové je(jsou) s výhodou vybrán(y) ze skupiny zahrnující dialkylestery kyseliny fumarové nebo monoalkylestery kyseliny fumarové ve formě volné kyseliny nebo její soli.

CZ 2002 - 1522 A3

*Farmaceutický prostředek*  
~~Použití derivátů kyseliny fumarové~~ k léčení mitochondriálních chorob

### Oblast techniky

Uvedený vynález se týká použití jednotlivých derivátů kyseliny fumarové nebo jejich směsí pro přípravu farmaceutického prostředku pro léčení mitochondriálních chorob, zvláště pro léčbu Parkinsonova syndromu, Alzheimerovy choroby, Huntingtonovy chorey, pigmentózní retinopatie a mitochondriální encefalomyopatie.

### Dosavadní stav techniky

Mitochondrie mají nezávislý genetický systém DNA (mtDNA) a RNA a jsou tedy samy o sobě schopny syntetizovat určité proteiny. Jde jak o geny buněčného jádra, tak o mitochondriální genetický kód pro složky oxidativní fosforylace a citrátového cyklu. Genetická vada mtDNA může tedy mít vliv na oxidativní fosforylaci a citrátový cyklus a zapříčinit selhání. Takové poruchy nebo selhání jsou spojovány s takzvanými mitochondriálními chorobami.

Genetické vady mtDNA mohou být výsledkem místní mutace, díky které je jedna báze nahrazena jinou. Takové bodové mutace se spojují např. s neurogenetickou myastenii, poruchou koordinace pohybů a pigmentózní retinopatií.

Genetické vady mtDNA mohou být též způsobeny mutací, kdy je jeden nebo více nukleotidů vloženo do DNA nebo z DNA odstraněno. Tento mechanismus mutace bývá diskutován ve spojitosti s Kearns Sayrovým syndromem a Pearsonovým syndromem.

Mutace mtDNA hrají též roli při neurodegenerativních chorobách, jako jsou Parkinsonův syndrom, Alzheimerova choroba nebo Huntingtonova chorea [Encyclopedia of Molecular Biology and Molecular Medicine, sv. 4, vyd. R. A. Meyers).] Nicméně nebylo dosud možno bez pochybností přidělit příčinné mutace těmto chorobám. Například akumulace mutací je diskutována jako základ patogeneze.

Parkinsonův syndrom vykazuje řadu symptomů, které mohou být rozděleny do tří skupin. Motorické poruchy jsou vyjádřeny zvýšenými symptomy ztuhlosti (zvýšený tonus příčně pruhovaných svalů) a střední až těžkou úrovní tremoru (záškuby v rychlém sledu) a sníženou hybností nebo až nehybností (poškození motorického systému, ztráta posturálních reflexů). Bývají též pozorovány vegetativní symptomy (zvýšený tok slin a slz, post-encefalitický mazotok) a psychické poruchy (zvýšená nerozhodnost, depresivní nálady, atd.).

Choroba je založena na destrukci nervových buněk v klíčových oblastech mozkového kmene. Například v Německu je postiženo 200 000 pacientů. Parkinsonův syndrom je na molekulární úrovni spojen, kromě jiných věcí, též s mutacemi mitochondriálního genomu. Bylo možno prokázat

vypuštění mtDNA u Parkinsonických pacientů. Navíc je v některých případech Parkinsonova syndromu v určitých oblastech mozku nalézána dopaminová nedostatečnost. Zjištěné symptomy jsou vyjádřením porušené rovnováhy mezi neurohumorálními přenašeči acetylcholinem a dopaminem.

V současnosti jsou lékové terapie založeny na inhibici cholinergického přenosu pomocí centrálně působících anticholinergik, na zvýšení koncentrace dopaminu podáváním dopaminového prekurzoru Levodopa a na stimulaci centrálních dopaminových receptorů pomocí přímých dopaminergických agonistů.

Konkrétní terapie tedy zahrnují podávání anticholinergik nebo Levodopa. Pro zajištění příznivého vlivu, u jak plus tak minus symptomů u Parkinsonických pacientů, je běžně vyžadována kombinovaná léčba, která je doplňována nelékovými terapeutickými měřeními.

Na druhou stranu je léčba pomocí anticholinergik nevhodná pro Parkinsonické pacienty již trpící zřetelnými psychoorganickými poruchami nebo vnějšími psychotickými symptomy, kdy je nutno očekávat zhoršení symptomů.

Vedlejšími vlivy omezujícími léčebné použití Levodopa jsou motorické symptomy (hyperkinéza, diskineza), vegetativní poruchy (mj. gastrointestinální problémy) a kardiovaskulární poruchy (jako jsou ortostatické potíže).

Alzheimerova choroba je pre-senilní nebo senilní demence, která se vyvíjí nevratně a která je charakterizována rozkladem oblastí mozku. Současné studie ukazují, že navíc k mitochondriálním genetickým vadám se k výskytu Alzheimerovy choroby vztahuje přítomnost apolipoproteinu E<sub>4</sub> (apo E<sub>4</sub>). U dědičné formy této choroby bývá často defektní odpovídající gen pro apo E<sub>4</sub>. Na rozdíl od Parkinsonova syndromu není pro Alzheimerovu chorobu jiná terapie než léčba indomethacinem. Nicméně indomethacin má značné vedlejší vlivy.

Pigmentózní retinopatie je degenerativní proces, který je častěji dědičný nežli získaný. Je spojen se zužováním sítnicových cév, atrofií optika, destrukcí nervových elementů sítnice a ukládáním pigmentů. Symptomy jsou noční slepota, různé zužování zorného pole a ztráta zraku.

Mitochondriální encefalomyopatie je choroba, charakterizovaná poruchami mitochondriálního dýchacího řetězce. Typickými symptomy jsou myopatie (takzvaná myopatie nezarovnaných červených vláken), zakrnělý růst, demence, epileptické příhody, porucha koordinace, fokální neurologické poruchy a MELAS (mitochondriální encefalomyopatie, acidóza z nahromaděné kyseliny mléčné a mrtvičné záchvaty). Huntingtonova chorea je dědičně dominantní autosomální choroba s defektem na krátkém rameni 4. chromozomu, která se běžně projevuje ve věku mezi 30 až 50 a je spojena s progresivní demencí. Jako možné příčiny mohou být jmenovány poškození nebo atrofie nucleus candatus a možná nucleus lentiformis. Diskutovány jsou porucha metabolismu neurotransmiterů a vliv defektů mtDNA.

### Podstata vynálezu

Uvedený vynález poskytuje farmaceutický prostředek pro léčení mitochondriálních chorob, zvláště těch, které jsou popsány výše a umožňuje částečné léčení těchto chorob pomocí léků, což dosud nebylo možné. Dalším předmětem tohoto vynálezu je poskytnutí farmaceutického prostředku pro léčení výše zmíněných chorob, který snižuje vedlejší vlivy stávajících lékových terapií a nevyžaduje kombinovanou léčbu.

Předmětu tohoto vynálezu se dosahuje použitím jednotlivého(ých) derivátu(ů) kyseliny fumarové, nebo jejich směsi pro přípravu farmaceutického prostředku pro léčení mitochondriálních chorob, zvláště pro léčení Alzheimerovy choroby, Parkinsonova syndromu, Huntingtonovy chorey, pigmentózní retinopatie a mitochondriální encefalomyopatie. Podstaty vynálezu jsou detailně popsány v patentových nárocích.

Je známo, že farmaceutické prostředky, které v závislosti na biologickém rozkladu po podání, vstupují do cyklu kyseliny citronové a nebo jsou jeho částí, dosahují zvýšení terapeutické významnosti - zvláště pokud jsou podávány ve vysokých dávkách - protože mohou ulehčit nebo léčit choroby zapříčiněné kryptogeneticky.

Například kyselina fumarová inhibuje růst Ehrlichova ascitového nádoru u myši, snižuje toxické účinky mitomycinu C a aflatoxinu a vykazuje anti-psoriatickou a antimikrobiální aktivitu. Obecně vzato, léčení lupénky pomocí

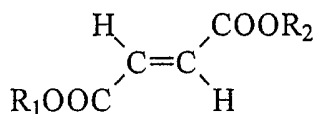
různých derivátů kyseliny fumarové bylo popsáno v řadě patentů, např. v EP 0 188 749, DE 25 30 372, DE 26 21 214 nebo EP 0 312 697.

Jiné použití určitých derivátů kyseliny fumarové, jmenovitě alkyhydrogenfumarátů, je popsáno v DE 197 21 099.6 a DE 198 53 487.6, podle kterých jsou tyto určité deriváty kyseliny fumarové popsány pro léčení autoimunních chorob, jako je polyartritida, roztroušená skleróza a reakcí štěpu proti hostiteli. Kromě toho DE 198 53 487.6 a DE 198 39 566.3 popisují použití alkyhydrogenfumarátů a dialkylfumarátů v transplantační medicíně.

S překvapením bylo zjištěno, že jednotlivé deriváty kyseliny fumarové nebo jejich směsi mohou být s výhodou použity pro přípravu farmaceutických prostředků pro léčení mitochondriálních chorob, zvláště pro léčení Parkinsonova syndromu, Alzheimerovy choroby, Huntingtonovy chorey, pigmentózní retinopatie nebo mitochondriální encefalomyopatie.

V tomto vynálezu se pro přípravu farmaceutického prostředku s výhodou používá jeden nebo více dialkylesterů kyseliny fumarové a/nebo monoalkylesterů kyseliny fumarové ve formě volné kyseliny nebo ve formě soli.

Dialkylestery kyseliny fumarové s výhodou odpovídají obecnému vzorci

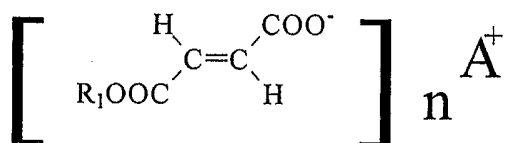


ve kterém

$R_1$  a  $R_2$ , které mohou být stejné nebo rozdílné nezávisle na sobě představují nasycený nebo nenasycený alkylový radikál s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahující 1 až 24 atomů uhlíku v řetězci, nebo arylový radikál obsahující 5 až 50 atomů uhlíku a kde na tyto radikály mohou být popřípadě nasubstituovány atomy halogenu (F, Cl, Br, I), hydroxyskupinou, alkoxykupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinou nebo kyanoskupinou.

Radikály  $R_1$  a  $R_2$  jsou s výhodou methyl, ethyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, sek-butyl, terc-butyl, pentyl, cyklopentyl, 2-ethylhexyl, hexyl, cyklohexyl, heptyl, cykloheptyl, oktyl, vinyl, allyl, 2-hydroxyethyl, 2- a/nebo 3-hydroxypropyl, 2-methoxyethyl, methoxymethyl nebo 2- nebo 3-methoxypropyl.

Monoalkylestery kyseliny fumarové s výhodou odpovídají obecnému vzorci



ve kterém

$R_1$  je radikál mající význam jak je popsáno výše,

A je vodík, kation alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, nebo fyziologicky přijatelný kation přechodného kovu, s výhodou vybraného ze skupiny zahrnující  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ , a

n je 1 nebo 2 a odpovídá valenci A.

Deriváty kyseliny fumarové podle tohoto vynálezu se výhodně používají v takovém množství, že jedna dávková jednotka farmaceutického prostředku obsahuje takové množství derivátu(ů) kyseliny fumarové, které odpovídá nebo je ekvivalentní množství od 1 do 500 mg, s výhodou od 10 do 300 mg a nejvýhodněji od 10 do 200 mg kyseliny fumarové.

Výhodná jsou použití, kde se farmaceutický prostředek podává orálně, parenterálně, rektálně, kůží nebo oftálně (ve formě očních kapek), orální podání je upřednostňováno. Prostředek je přítomen ve formě vhodné pro příslušnou formu podání.

V případě orálního podávání je farmaceutický prostředek podle tohoto vynálezu ve formě jednotlivých dávek, tedy tablet, mikro-tablet, mikro-tablet (mikro-pelet) nebo granulátu, který může být popřípadě uzavřen nebo plněn do taštiček, kapslí nebo roztoků pro pití.

Ve výhodném provedení se pevné dávkové formy nebo formy pro podání poskytují s enterickým povlakem. Takové povlaky se mohou též použít na uzavřené nebo plněné dávkové formy.

Podle tohoto vynálezu se s výhodou použije jeden nebo více derivátů kyseliny fumarové, které jsou vybrány ze skupiny zahrnující dimethylester kyseliny fumarové, diethylester kyseliny fumarové, methylethylester kyseliny fumarové, methylhydrogenfumarát, ethylhydrogenfumarát, methylfumarát hořečnatý, ethylfumarát hořečnatý, methylfumarát zinečnatý, ethylfumarát zinečnatý, methylfumarát

železnatý, ethylfumarát železnatý, methylfumarát vápenatý a/nebo ethylfumarát vápenatý.

Farmaceutický prostředek podle tohoto vynálezu s výhodou obsahuje 10 až 500 mg dialkylfumarátu, zvláště dimethylfumarátu a/nebo diethylfumarátu, 10 až 500 mg alkylfumarátu vápenatého, zvláště methylfumarátu vápenatého a/nebo ethylfumarátu vápenatého, 0 až 250 mg alkylfumarátu zinečnatého, zvláště methylfumarátu zinečnatého a/nebo ethylfumarátu zinečnatého, 0 až 250 mg alkylhydrogenfumarátu, zvláště methylhydrogenfumarátu a/nebo ethylhydrogenfumarátu a 0 až 250 mg alkylfumarátu hořečnatého, zvláště methylfumarátu hořečnatého a/nebo ethylfumarátu hořečnatého, kdy celkové určené množství odpovídá ekvivalentu 500 mg, s výhodou 300 mg a nejvýhodněji 200 mg kyseliny fumarové.

Výhodně prostředky podle tohoto vynálezu obsahují pouze methylhydrogenfumarát nebo dimethylfumarát v množství od 10 do 300 mg.

Deriváty kyseliny fumarové se připraví například podle způsobu popsaného v EP 0 312 679.

Použití ve shodě s uvedeným vynálezem je dále popsáno pomocí následujících ilustrativních příkladů.

#### Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava tablet opatřených filmem s enterickým povlakem obsahujících 100,0 mg vápenaté soli monomethylfumarátu, což odpovídá 78 mg kyseliny fumarové

Za dodržení nezbytných opatření (dýchací maska, rukavice, ochranný oděv, atd.) se rozdrtí 10,000 kg vápenaté soli monomethylfumarátu, intenzívně zamíchá a homogenizuje pomocí síta 800. Poté se připraví směs excipientu následujícího složení: 21,000 kg škrobového derivátu (STARX 1500<sup>®</sup>), 2,000 kg mikrokrystalické celulózy (Avicel PH 101<sup>®</sup>), 0,600 kg polyvinylpyrrolidonu (PVP, Kollidon<sup>®</sup> 25), 4,000 kg Primogel<sup>®</sup>, 0,300 kg koloidní kyseliny křemičité (Aerosil<sup>®</sup>).

Aktivní složka se přidá do celé práškové směsi, smíchá, homogenizuje pomocí síta 200 a běžným způsobem se zpracuje s 2% vodným roztokem polyvinylpyrrolidonu (PVP, Kollidon<sup>®</sup> 25) do pojivových granulí a poté smísí s vnější fází v suchém stavu. Ta zahrnuje 2,000 kg takzvaného FST komplexu, který obsahuje 80 % mastku, 10 % kyseliny křemičité a 10 % stearátu hořečnatého.

Následně se směs pomocí běžných metod stlačí do konvexních tablet o hmotnosti 400 mg a průměru 10,0 mm. Jako náhrada za tyto klasické stlačovací metody se mohou pro přípravu tablet použít jiné metody, jako je např. přímé stlačování nebo dispergace pevných podílů následně po tavení a sušení stříkáním.

Enterický povlak

Roztok 2,250 kg ftalátu hydroxypropylmethylcelulózy (HPMCP, Pharmacoat HP® 50) se rozředí ve směsi rozpouštědel obsahující 2,50 litrů demineralizované vody, 13,00 litrů acetonu (Švýcarský lékopis VII) a 13,00 litrů ethanolu (94 % hmotnostních) a poté se do roztoku přidá 0,240 kg ricínového oleje (Evropský lékopis II). Roztok se nalévá nebo stříká v dávkách na jádrovou část tablety v bubnové potahovačce běžným způsobem a nebo se nanáší pomocí zařízení s ložem ve vzhledu vhodné konstrukce.

Po sušení se nanáší filmový povlak. Řečený povlak obsahuje 4,800 kg roztoku Eudragit E 12,5%®, 0,340 kg mastku (Evropský lékopis II), 0,520 kg oxidu titanu (VI) (dislovná citace) Cronus RN56®, 0,210 kg barevného laku ZLT-2 modrý (Siegle) a 0,12 kg polyethylenglykolu 6000 (Švýcarský lékopis VII) ve směsi rozpouštědel zahrnující 8,200 kg 2-propanolu (Švýcarský lékopis VII), 0,06 kg triacetatu glycerinu (Triacetin®) a 0,200 kg demineralizované vody. Po rovnoměrném rozdělení v potahovacím bubnu nebo fluidním loži se směs vysuší a běžným způsobem leští.

#### Příklad 2

Příprava kapslí s enterickým povlakem obsahujících 86,5 mg vápenaté soli monoethylfumarátu a 110,0 mg dimethylfumarátu, což odpovídá celkově 150 mg kyseliny fumarové

Za dodržení nezbytných opatření (dýchací maska, rukavice, ochranný oděv, atd.) se 8,650 kg vápenaté soli mono-

ethylfumaratu a 11,000 kg dimethylfumaratu intenzívně zamíchá se směsí o složení 15,000 kg škrobu, 6 kg laktózy (Švýcarský lékopis VII), 2 kg mikrokrytalické celulózy (Avicel®), 1 kg polyvinylpyrrolidonu (Kollidon<sup>R</sup> 25) a 4 kg Primogel®, a zhomogenizuje za použití síta 800.

Celá prášková směs se běžným způsobem zpracuje dohromady s 2% vodným roztokem polyvinylpyrrolidonu (Kollidon<sup>®</sup> 25) na pojivové granule a smísí s vnější fází v suchém stavu. Tato vnější fáze obsahuje 0,350 kg koloidní kyseliny křemičité (Aerosil®), 0,500 kg stearatu hořečnatého a 1,500 kg mastku (Švýcarský lékopis VII). Homogenní směs se poté plní v dávkách 500,0 mg do vhodných kapslí, které se poté pomocí známých metod povlečou enterickým povlakem (odolným proti žaludečním kyselinám), obsahujícím stearat hydroxypropylethylcelulózy a ricinový olej jako změkčovací činidlo. Namísto tvrdých želatinových kapslí se může směs plnit do vhodných kapslí odolných žaludečním kyselinám, které obsahují směs ftalátu acetátcelulózy (CAP) a ftalátu hydroxypropylethylcelulózy (HPMCP).

### Příklad 3

Příprava mikro-tablet s enterickým povlakem v kapslích, obsahujících 87,0 mg vápenaté soli monoethylfumaratu, 120,0 mg dimethylfumaratu, 5,0 mg hořečnaté soli monoethylfumaratu a 3,0 mg zinečnaté soli monoethylfumaratu, což odpovídá celkově 164 mg kyseliny fumarové ("forte" tablety)

Za dodržení nezbytných opatření (dýchací maska, rukavice, ochranný oděv, atd.) se rozdrtí 8,700 kg vápenaté soli monoethylfumarátu, 12,000 kg dimethylfumarátu, 0,500 kg hořečnaté soli monoethylfumarátu a 0,300 kg zinečnaté soli monoethylfumarátu, intenzívně zamíchá a zhomogenizuje za použití síta 800. Poté se připraví směs excipientu následujícího složení: 18,00 kg škrobového derivátu (STA-RX 1500), 0,30 kg mikrokrystalické celulózy (Avicel PH 101®), 0,75 kg PVP (Kollidon 125), 4,00 kg Primogel, 0,25 kg koloidní kyseliny křemičité (Aerosil). Celá prášková směs se přidá ke směsi aktivních látek, zhomogenizuje pomocí síta 200, běžným způsobem zpracuje dohromady s 2% vodným roztokem polyvinylpyrrolidonu (Kollidon K25) na pojivové granule a smísí s vnější fází v suchém stavu. Vnější fáze obsahuje 0,50 kg stearátu hořečnatého a 1,50 kg mastku. Prášková směs se běžnými metodami stlačí do konvexních mikro-tablet s hrubou hmotností 10,0 mg a průměrem 2,0 mm. Namísto klasických tabletovacích způsobů se může použít jiných metod pro přípravu tablet, jako přímého tabletování nebo dispergace pevného podílu pomocí tavící metody a sušení stříkáním.

Povlak odolný žaludečním kyselinám se může nalít nebo nastříkat v klasickém potahovacím bubnu nebo se může nanést v zařízení s fluidním ložem. Pro zajištění odolnosti proti žaludečním kyselinám se rozpustí část roztoku 2,250 kg ftalátu hydroxymethylcelulózy (HPMCP, Pharmacoat HP 50) ve směsi následujících rozpouštědel: 13,00 l acetonu, 13,50 l hmotnostně 94% ethanolu denaturovaného 2 % ketonu a 2,50 l demineralizované vody. Jako změkčovadlo se do výsledného

roztoku přidá 0,240 kg ricinového oleje a poté se běžným způsobem po částech nanáší na tabletová jádra.

#### Filmový povlak

Po skončení sušení se ve stejném zařízení nanáší suspenze následujících složek jako filmový povlak: 0,340 kg mastku, 0,4 kg oxidu titanu (VI) (doslovná citace) Cronus RN 56, 0,324 kg barevného laku L červeného 86837, 4,800 kg Eudragit E 12,5% a 0,12 kg polyethylenglykolu 6000 pH 11 XI ve směsi rozpouštědel obsahující 8,170 kg 2-propanolu, 0,20 kg demineralizované vody a 0,600 kg triacetatu glycerinu (Triacetin).

Mikro-tablety odolné žaludečním kyselinám se poté plní čistou hmotností 500,0 mg do tvrdých želatinových kapslí a uzavřou.

#### Příklad 4

Příklad 4 ukazuje stimulační vliv derivátů kyseliny fumarové na enzymovou aktivitu sukcinatdehydrogenázy

Sukcinatdehydrogenáza je částí mitochondriální membrány a katalyzuje dehydrataci kyseliny jantarové na kyselinu fumarovou v rámci citrátového cyklu. Vodík je dodáván do dýchacího řetězce pomocí flavoproteinu přenášejícího elektrony. Aktivita sukcinatdehydrogenázy může tedy ovlivňovat tok elektronů v transportním řetězci elektronů. Posledně zmíněný je postupně napojen na proces oxidativní fosforylace, jehož chybná funkce je považována za příčinu mitochon-

driálních chorob. Aktivita sukcinatdehydrogenázy může následně mít vliv na oxidativní fosforylaci.

Následující tabulka ukazuje vývoj stimulačního vlivu derivátů kyseliny fumarové na enzymovou aktivitu sukcinatdehydrogenázy.

Fumaraty	Fibroblasty [0,75 m Val/I]
Dimethylfumarat	Silný (837 %)
Monoethylfumarat vápenatý	Střední
Monoethylfumarat hořečnatý	Slabý
Monoethylfumarat zinečnatý	Silný (107 %)
Monoethylfumarat	Slabý

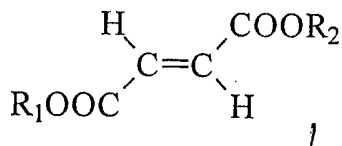
2002-15211

## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. Použití jediného nebo směsi derivátů kyseliny fumarové pro přípravu farmaceutického prostředku pro léčení mitochondriálních chorob.

2. Použití podle nároku 1, kde deriváty kyseliny fumarové jsou vybrány ze skupiny zahrnující dialkylestery kyseliny fumarové a monoalkylestery kyseliny fumarové a to ve formě volné kyseliny nebo její soli.

3. Použití podle nároku 2, kde dialkylester kyseliny fumarové odpovídá obecnému vzorci



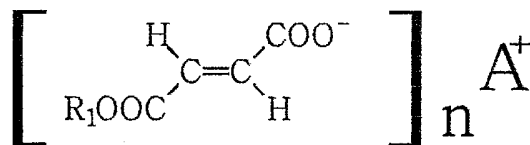
ve kterém

$R_1$  a  $R_2$ , které mohou být stejné nebo rozdílné nezávisle na sobě, a představují nasycený nebo nenasycený alkylový radikál s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahující 1 až 24 atomů uhlíku v řetězci, nebo arylový radikál obsahující 5 až 20 uhlíků a kde na tyto radikály mohou být popřípadě nasubstituovány atomy halogenu (F, Cl, Br, I), hydroxysku-

pinou, alkoxykupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinou nebo kyanoskupinou.

4. Použití podle kteréhokoliv z nároků 2 a 3, kde radikály  $R_1$  a  $R_2$  jsou methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sek-butyl, terc-butyl, pentyl, cyklopentyl, 2-ethylhexyl, hexyl, cyklohexyl, heptyl, cykloheptyl, oktyl, vinyl, allyl, 2-hydroxyethyl, 2- a/nebo 3-hydroxypropyl, 2-methoxyethyl, methoxymethyl nebo 2- nebo 3-methoxypropyl.

5. Použití podle nároku 2, kde monoalkylester kyseliny fumarové odpovídá obecnému vzorci



ve kterém

$R_1$  má význam, jak je definován v nároku 3 nebo 4,

A je vodík, kation alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, nebo fyziologicky přijatelný kation přechodného kovu, s výhodou vybraného ze skupiny zahrnující  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ , a

n nabývá hodnot 1 nebo 2 a odpovídá valenci A.

6. Použití podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, kde jedna dávková jednotka farmaceutického prostředku obsahuje takové množství derivátu(ů) kyseliny fumarové, které odpovídá 1 až 500 mg, s výhodou 10 až 300 mg a nejvýhodněji 10 až 200 mg kyseliny fumarové.

7. Použití podle kteréhokoliv z předcházejících nároků pro přípravu farmaceutického prostředku k podání orálnímu, parenterálnímu, rektálnímu, kůži nebo oftálnímu, s výhodou pro podání orální.

8. Použití, podle nároku 7, kde farmaceutický prostředek pro orální podání je ve formě jednotkových dávkových tablet, mikro-tablet nebo mikro-tablet popřípadě uzavřených či naplněných do taštiček ((mikro-pilulek) nebo granulátu), kapslí nebo roztoků pro pití.

9. Použití podle nároku 8, kde pevné dávkové formy jsou opatřeny enterickým povlakem.

10. Použití podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, kde derivátem kyseliny fumarové je jeden nebo více derivátů vybraných ze skupiny zahrnující dimethylester kyseliny fumarové, diethylester kyseliny fumarové, methylethylester kyseliny fumarové, methylhydrogenfumarát, ethylhydrogenfumarát, methylfumarát vápenatý, ethylfumarát vápenatý, methylfumarát hořečnatý, ethylfumarát hořečnatý,

methyľfumarat zinečnatý, ethyľfumarat zinečnatý, methyľfumarat železnatý a/nebo ethyľfumarat železnatý.

11. Použití podle nároku 10, kde dávková jednotka tohoto farmaceutického prostředku obsahuje s výhodou buď jednotlivě nebo ve směsi:

10 až 500 mg dialkyľfumarátu, zvláště dimethyľfumarátu a/nebo diethyľfumarátu,

10 až 500 mg alkyľfumarátu vápenatého, zvláště methyľfumarátu vápenatého a/nebo ethyľfumarátu vápenatého,

0 až 250 mg alkyľfumarátu zinečnatého, zvláště methyľfumarátu zinečnatého a/nebo ethyľfumarátu zinečnatého,

0 až 250 mg alkyľhydrogenfumarátu, zvláště methyľhydrogenfumarátu a/nebo ethyľhydrogenfumarátu a

0 až 250 mg alkyľfumarátu hořečnatého, zvláště methyľfumarátu hořečnatého a/nebo ethyľfumarátu hořečnatého,

přičemž celkové určené množství odpovídá ekvivalentu 500 mg, s výhodou 300 mg a nejvýhodněji 200 mg kyseliny fumarové.

12. Použití kteréhokoliv z předcházejících nároků, kde mitochondriální choroby jsou Parkinsonův syndrom, Alzheimerova choroba, Huntingtonova chorea, pigmentózní retinopatie nebo mitochondriální encefalomyopatie.