



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **326875**

(13) **B1**

**NORGE**

(51) Int Cl.

*A61K 31/191 (2006.01)*

*A61K 9/16 (2006.01)*

*A61K 9/20 (2006.01)*

### Patentstyret

---

(21)	Søknadsnr	20022175	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.12.11 PCT/EP00/12504
(22)	Inng.dag	2002.05.07	(85)	Videreføringsdag	2002.05.07
(24)	Løpedag	2000.12.11	(30)	Prioritet	2000.01.10, DE, 10000577
(41)	Alm.tilgj	2002.05.07			
(45)	Meddelt	2009.03.09			
(73)	Innehaver	Fumapharm AG, Haldenstrasse 24a, 6006 LUZERN, CH			
(72)	Oppfinner	Kumar Rajendra Joshi, Altstetterstrasse 224, CH-8048 Zürich, CH Hans-Peter Strebel, Haldenstrasse 24, CH-6006 Luzern, CH			
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO			

---

(54)	Benevnelse	<b>Anvendelse av enkelte eller en blanding av fumarsyrederivater ved behandling av mitokondriesykdommer</b>			
(56)	Anførte publikasjoner	CA 2248955 A1, WO 9921565 A1			
(57)	Sammendrag				

Det beskrives anvendelse av enkelte fumarsyrederivater eller blandinger derav for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for behandling av mitokondriske sykdommer, spesielt for behandling av Parkinsons sykdom, Alzheimers sykdom, Chorea-Huntington sykdom, retinopati pigmentosa eller mitokondrisk encefalomyopati. Fortrinnsvis er fumarsyrederivatet eller fumarsyrederivatene valgt fra gruppen omfattende fumarsyrediakylestere og fumarsyremonoalkylestere, i form av sin frie syre eller salt derav.

Oppfinnelsen vedrører anvendelse av enkelte eller en blanding av fumarsyrederivater for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning ved behandling av mitokondriske sykdommer, spesielt hvor den mitokondriske sykdom er  
5 Parkinsons syndrom, Alzheimers sykdom, Chorea-Huntington-sykdom, retinopati pigmentosa eller mitokondrisk encefalomyopati.

Mitokondriene har et selvstendig genetisk system av DNA (mtDNA) og RNA, og kan derfor syntetisere visse proteiner  
10 selv. Både gener i cellekjernen og det mitokondriske genom koder for komponentene av den oksidative fosforylasjon samt citratsyklusen. En genetisk defekt i mtDNA kan dermed forstyrre den oksidative fosforylasjon og/eller citratsyklusen og føre til feilfunksjoner. Slike defekter eller feilfunksjoner er blitt brakt i forbindelse med de såkalte mitokondriske sykdommer.  
15

Genetiske defekter i mtDNA kan opptre ved punktmutasjoner, hvor én base erstattes med en annen. Disse punktmutasjoner bringes i forbindelse med f.eks. neurogenetisk muskelsvinn, ataksi og retinopati pigmentosa.  
20

Genetiske defekter i mtDNA kan også forårsakes ved innføyes- eller delesjonsmutasjoner, hvor ett eller flere nukleotidpar innføres i DNA eller fjernes derfra. Denne mutasjonsmekanisme diskuteres i sammenheng med Kearns-Sayre-syndrom og Pearson-syndrom.  
25

En mutasjon av mtDNA spiller også en rolle ved neurodegenerative sykdommer så som Parkinsons syndrom, Alzheimers sykdom eller Chorea-Huntington-sykdom (Encyclopedia of Molecular Biology and Molecular Medicine, vol. 4, utg. R.A. Meyers). Imidlertid har det hittil ikke vært mulig å tilordne disse sykdommer entydig til de forårsakende mutasjoner. Man diskuterer f.eks. også en akkumulasjon av mutasjoner som grunnlag for patogenesen.  
30

Parkinsons syndrom oppviser flere symptomer, som kan deles opp i tre grupper. Motoriske forstyrrelser ytrer seg ved plus-symptomene rigor (tonusøkning i den tverrstripede muskulatur) og middels til grov tremor (raskt påfølgende rykninger) samt minus-symptomet hypokinese eller akinese (utarming av den samlede motorikk, tap av stårefleksene). Videre observeres vegetative symptomer (økt spytt- og tårestrøm, salveansikt) og psykiske forstyrrelser (vanskeligheter med å bestemme seg, depressiv stemning osv.).

Lidelsen grunner seg i en undergang av nerveceller i de motoriske kjerneområder av hjernestammen. I Tyskland lider ca. 200.000 pasienter derav. På molekylært nivå bringes Parkinsons syndrom bl.a. i sammenheng med mutasjoner i det mitokondriske genom. Hos Parkinson-pasienter kunne man påvise mtDNA-delesjoner. Videre finner det i Parkinsons syndrom sted en utarming av dopamin i visse hjerneområder. De observerte symptomer er et uttrykk for den forstyrrede likevekt mellom de neurohumorale transmittersubstanser acetylcholin og dopamin.

Utgangspunkter for en legemiddelterapi er for tiden en hemning av den kolinergiske neurotransmisjon med sentralt virkende antikolinergika, en heving av dopaminkonsentrasjonen ved å gi dopamin-fortrinnet levodopa, eller en stimulering av de sentrale dopaminreceptorer med direkte dopaminergiske agonister.

Konkrete terapier omfatter derfor å gi antikolinergika eller levodopa. For å kunne påvirke både plus-symptomene og minus-symptomet hos Parkinson-pasienter på gunstig måte, er det vanligvis nødvendig med en kombinasjonsterapi, som i tillegg kompletteres med ikke-legemiddelbaserte terapier.

På den andre side er en terapi med antikolinergika kontraindikert hos Parkinson-pasienter som allerede lider under tydelige psykoorganiske forstyrrelser eller eksogen-psyko-

tiske symptomer, fordi man må regne med en forsterkning av symptomatikken.

Ved en terapi med levodopa opptrer motoriske symptomer (hyperkinesi, dyskinesi), vegetative forstyrrelser (bl.a. mage-tarm-lidelser) og kardiovaskulære forstyrrelser (f.eks. ortostatisk lidelse) som bivirkninger og innskrenker den terapeutiske anvendelse.

Alzheimers sykdom er en irreversibelt fremskridende pre-senil eller senil demens som kjennetegnes ved en ødeleggelse av områder i hjernen. Foruten innvirkningen av mitokondriske gendefekter, viser nylige undersøkelser at en økt presens av apolipoprotein E<sub>4</sub> (apo E<sub>4</sub>) står i sammenheng med opptreden av Alzheimers sykdom. I den arvelige form for denne sykdom er det tilsvarende gen for apo E<sub>4</sub> ofte defekt. Til forskjell fra Parkinsons syndrom finnes det for Alzheimers sykdom for tiden ingen terapi annet enn en behandling med indometacin. Indometacin forårsaker imidlertid også alvorlige bivirkninger.

Retinopati pigmentosa er en som regel arvelig, sjeldnere pådratt, degenerativ prosess som er forbundet med en innsnevring av blodkarene i netthinnen, optikusatrofi, undergang av de nervale elementer av netthinnen og en avleiring av pigmenter. Som symptomer opptrer nyktalopi, betydelig innsnevring av siktfeltet og blindhet.

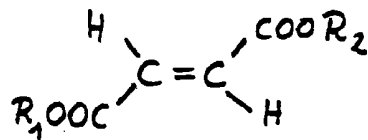
Ved mitokondrisk encefalomyopati dreier det seg om en sykdom hvor det foreligger forstyrrelser i den mitokondriske pustekjede. Typiske symptomer er myopati (såkalt "ragged red fibres myopathy"), veksthemning, demens, epileptiske anfall, ataksi, forstyrrelser i det neurologiske sentrum og MELAS (mitokondrisk encefalomyopati, laktat-acidose og slaganfall).

Chorea-Huntington er en autosomt dominant arvelig sykdom med en defekt i den korte arm av kromosom 4, som som regel

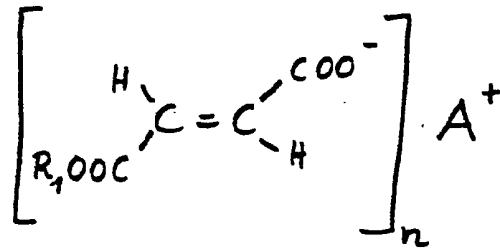
manifesterer seg mellom det 30. og 50. leveår og som er forbundet med progressiv demens. Som årsak kan nevnes en skade eller atrofi i nucleus candatus og eventuelt i nucleus lentiformis. En forstyrrelse i neurotransmitterstoffsiftet og en innvirkning av mtDNA-defekter diskuteres.

Et formål med oppfinnelsen er derfor å tilveiebringe en farmasøytisk sammensetning for behandling av mitokondriske sykdommer, spesielt de ovennevnte sykdommer, og dermed å muliggjøre en delvis, hittil ikke mulig, legemiddelbasert behandling av disse sykdommer. Et ytterligere formål med oppfinnelsen er å tilveiebringe en farmasøytisk sammensetning for behandling av de nevnte sykdommer, som nedsetter de legemiddelforbundne bivirkninger av tidligere terapier og som ikke krever noen kombinasjonsterapi.

Løsningen på dette er ifølge oppfinnelsen anvendelse av enkelte eller en blanding av fumarsyrederivater for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning ved behandling av mitokondriske sykdommer, hvor fumarsyrederivatene er de valgt fra gruppen omfattende fumarsyredialkylestere og fumarsyremonoalkylestere i form av sin frie syre eller et salt derav; hvor fumarsyredialkylesteren tilsvare formel



hvor  $R_1$  og  $R_2$ , som kan være like eller forskjellige, hver uavhengig av hverandre betyr en rettkjedet, forgrenet, cyklisk, mettet  $C_{1-24}$ -alkylrest; og hvor fumarsyremonoalkylesteren tilsvare formel



hvor

- $R_1$  har betydningen som angitt ovenfor,
- A betyr hydrogen eller et alkali- eller jordalkalimetallkation eller et fysiologisk akseptabelt overgangsmetallkation, fortrinnsvis valgt fra  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$  og
- n er lik 1 eller 2 og tilsvarer valensen av A.

Gjenstandene ved oppfinnelsen er kjennetegnet i detalj i de vedlagte krav.

10 Det er kjent at farmasøytiske sammensetninger som etter administrasjon og under sin biologiske spaltning havner inn i, eller tilhører, sitronsyresyklusen, stadig vinner mer terapeutisk verdi, som regel i høy dosering, fordi det med deres hjelp er mulig å lindre eller helbrede kryptogenetisk  
15 betingede sykdommer.

Således hemmer fumarsyre veksten av Ehrlich-Ascites-svulster i mus, mindrer de toksiske virkninger av Mitomycin C og Aflatoxin, og har en antipsoriatisk og antimikrobiell virkning. Generelt er en behandling av psoriasis med forskjellige fumarsyrederivater allerede blitt beskrevet i et  
20 antall patenter, se f.eks. EP 188 749, DE 25 30 372, DE 26 21 214 eller EP 312 697.

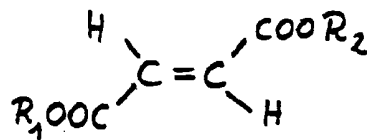
En ytterligere anvendelse av bestemte fumarsyrederivater, nemlig alkylhydrogenfumaratene, beskrives i DE 197 21 099.6  
25 og DE 198 53 487.6, hvor det beskrives en anvendelse av disse bestemte fumarsyrederivatene for behandling av auto-

immune sykdommer så som spesielt polyartritt, multippel sklerose og graft-vs.-host-reaksjoner. Videre beskriver DE 198 53 487.6 og DE 198 39 566.3 anvendelse av alkylhydrogenfumarater og dialkylfumarater innen transplantasjons-  
 5 medisinen.

Man har nå overraskende funnet at enkelte fumarsyrederi-  
 vater eller blandinger derav med fordel kan brukes til  
 fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for behand-  
 ling av mitokondriske sykdommer, spesielt for behandling av  
 10 Parkinsons syndrom, Alzheimers sykdom, Chorea-Huntington-  
 sykdom, retinopati pigmentosa eller mitokondrisk encefalo-  
 myopati.

Fortrinnsvis brukes ifølge oppfinnelsen én eller flere  
 fumarsyredialkylestere og/eller fumarsyremonoalkylestere i  
 15 form av sin frie syre eller i saltform for fremstilling av  
 den farmasøytiske sammensetning.

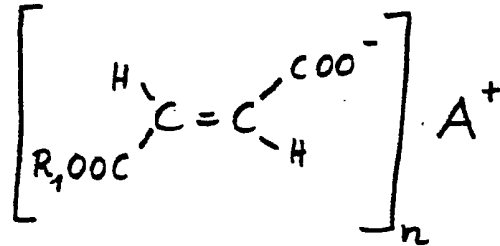
Fumarsyredialkylesternerne tilsvarer fortrinnsvis formel



hvor  $R_1$  og  $R_2$ , som kan være like eller forskjellige, hver  
 uavhengig av hverandre betyr en rettkjedet, forgrenet,  
 20 mettet  $C_{1-24}$ -alkylrest.

Fortrinnsvis er restene  $R_1$  og  $R_2$  metyl, etyl, n-propyl,  
 isopropyl, n-butyl, sec-butyl, t-butyl, pentyl, cyklo-  
 pentyl, 2-etylheksyl, heksyl, cykloheksyl, heptyl, cyklo-  
 heptyl, oktyl, vinyl, allyl, 2-hydroksyetyl, 2- og/eller  
 25 3-hydroksypropyl, 2-metoksyetyl, metoksymetyl eller  
 2- eller 3-metoksypropyl.

Fumarsyremonoalkylesternerne tilsvarer fortrinnsvis formelen



hvor  $R_1$  betyr en rest som definert ovenfor; A betyr hydro-  
 gen eller et alkali- eller jordalkalimetallkation eller et  
 fysiologisk akseptabelt overgangsmetallkation, fortrinnsvis  
 valgt fra  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$  og n er  
 5 lik 1 eller 2 og tilsvarer valensen av A.

Fortrinnsvis brukes fumarsyrederivatene ifølge oppfinnelsen  
 i en slik mengde at den farmasøytiske sammensetning per  
 doseenhet inneholder en mengde av ett eller flere fumar-  
 syrederivater som tilsvarer eller er ekvivalent med en  
 10 mengde fra 1-500 mg, fortrinnsvis 10-300 mg og mest fore-  
 trukket 10-200 mg fumarsyre.

Foretrukket er anvendelser hvor den farmasøytiske sammen-  
 setning administreres oralt, parenteralt, rektalt, trans-  
 dermalt eller oftalt (i form av øyedråper), hvor den orale  
 15 administrasjon foretrekkes. Sammensetningen foreligger da i  
 en form som er egnet for den aktuelle administrasjonsform.

Hvis det finner sted en oral administrasjon, foreligger en  
 farmasøytisk sammensetning ifølge oppfinnelsen fortrinnsvis  
 i form av enhetsdosedabletter, eventuelt innkapslede eller  
 20 pose-fylte mikrotabletter (mikropelleter) hhv. granulat,  
 kapsler eller drikkeoppløsninger. Når det dreier seg om  
 faste doseringsformer hhv. administrasjonsformer, forsynes  
 disse i en foretrukken utførelse med et magesaftresistent  
 belegg. Belegget kan også påføres på doseringsformene som  
 25 fylles på kapsler eller poser.

Fortrinnsvis brukes ifølge oppfinnelsen ett eller flere  
 fumarsyrederivater som er valgt fra gruppen omfattende

fumarsyredimetylester, fumarsyredietylester, fumarsyre-  
metyletylester, metylhydrogenfumarat, etylhydrogenfumarat,  
magnesiummetylfumarat, magnesiummetylfumarat, sinkmetyl-  
fumarat, sinketylfumarat, jernmetylfumarat, jernetyl-  
5 fumarat, kalsiummetylfumarat og/eller kalsiummetylfumarat.

Den farmasøytiske sammensetning ifølge oppfinnelsen kan  
fortrinnsvis inneholde 10-500 mg dialkylfumarat, spesielt  
dimetylfumarat og/eller dietylfumarat, 10-500 mg kalsium-  
alkylfumarat, spesielt kalsiummetylfumarat og/eller  
10 kalsiummetylfumarat, 0-250 mg sinkalkylfumarat, spesielt  
sinkmetylfumarat og/eller sinketylfumarat, 0-250 mg alkyl-  
hydrogenfumarat, spesielt metylhydrogenfumarat og/eller  
etylhydrogenfumarat, og 0-250 mg magnesiumalkylfumarat,  
spesielt magnesiummetylfumarat og/eller magnesiumetyl-  
15 fumarat, hvor summen av de ovennevnte mengder tilsvarer 500  
mg, fortrinnsvis 300 mg og mest foretrukket 200 mg  
fumarsyre.

Foretrukne sammensetninger ifølge oppfinnelsen omfatter  
utelukkende metylhydrogenfumarat eller dimetylfumarat, i en  
20 mengde fra 10-300 mg.

Fumarsyrene som foreligger i sammensetningene ifølge opp-  
finnelsen, kan f.eks. fremstilles slik det beskrives i EP  
0 312 679.

I det følgende angis forskjellige eksempler på fremstilling  
25 av foretrukne legemidler for å nærmere beskrive anvendelsen  
ifølge oppfinnelsen:

#### Eksempel 1

Fremstilling av filmtabletter med magesaftresistent belegg  
som inneholder 100,0 mg monometylfumarat-Ca-salt, tilsvar-  
30 ende 78 mg fumarsyre.

10,000 kg monometylfumarat-Ca-salt males, blandes intensivt og homogeniseres under anvendelse av tilsvarende forsiktighetsregler (ansiktsmaske, hansker, beskyttelsesdrakt osv.) med en sil 800. Deretter fremstilles en hjelpestoffblanding  
5 med den følgende sammensetning: 21,000 kg stivelsesderivat ("STA-RX 1500"), 2,000 kg mikrokrystallinsk cellulose ("Avicel PH 101"), 0,600 kg polyvinylpyrrolidon (PVP, "Kollidon" 25), 4,000 kg "Primogel", 0,300 kg kolloidal kisel-syre ("Aerosil").

- 10 Til den samlede pulverblanding tilsettes virkemidlet, det hele blandes, homogeniseres ved bruk av en sil 200 og opparbeides med en 2% vandig oppløsning av polyvinylpyrrolidon (PVP, "Kollidon" 25) på vanlig måte til et bindemiddelgranulat og blandes i tørr tilstand med den ytre fase.
- 15 Denne består av 2,000 kg av et såkalt FST-kompleks inneholdende 80% talkum, 10% kisel-syre og 10% magnesiumstearat.

Deretter presses på vanlig måte til konvekse tabletter med 400 mg vekt og 10,0 mm diameter. Istedenfor denne klassiske  
20 tabletteringsmetode kan man også bruke andre metoder for fremstilling av tabletter, så som direktetablettering, samt faste dispersjoner ved smeltemetoden og sprøytetørkemetoden.

#### Magesaftresistens

En oppløsning av 2,250 kg hydroksypropylmetylcellulose-ftalat (HPMCP, "Pharmacoat HP" 50) løses opp i en løsemiddelblanding av 2,50 l avmineralisert vann, 13,00 l aceton Ph. Helv. VII og 13,00 l etanol (94 vekt%), og til oppløsningen tilsettes 0,240 kg ricinusolje (Ph. Eur. II). Opp-løsningen helles eller sprøytes i en dragéringskjele på  
30 tradisjonelt vis porsjonsvis på tablettkjernene, eller påføres i en virvelsjiktanordning av tilsvarende konstruksjon.

Etter tilsvarende tørking påføres deretter filmbelegget. Dette er sammensatt av en oppløsning av "Eudragit E" 12,5%: 4,800 kg; talkum Ph. Eur. II: 0,340 kg; titan(VI)oksid "Cronus RN 56": 0,520 kg; fargelakk ZLT-2 blå (Siegle):  
5 0,210 kg; og polyetylen glykol 6000 Ph. Helv. VII: 0,120 kg, i en løsemiddelblanding av 8,200 kg 2-propanol Ph. Helv. VII, 0,060 kg glyceroltriacetat ("Triacetin") og 0,200 kg avmineralisert vann. Etter en homogen fordeling i en dragé-ringskjele eller et virvelsjiktleie, blir tablettene tørket  
10 og polert på vanlig måte.

#### Eksempel 2

Fremstilling av magesaftresistente kapsler som inneholder 86,5 mg monoetylfumarat-Ca-salt og 110,0 mg dimetylfumarat, tilsvarende til sammen 150 mg fumarsyre.  
15 8,650 kg monoetylfumarat-Ca-salt og 11,000 kg dimetyl-fumarat blandes intensivt med en blanding av 15,000 kg stivelse, 6,000 kg laktose Ph. Helv. VII, 2,000 kg mikrokrystallinsk cellulose ("Avicel"), 1,000 kg polyvinylpyrrolidon ("Kollidon" 25) og 4,000 kg "Primogel", og det hele homogeniseres under anvendelse av tilsvarende forsiktighetsregler (ansiktsmaske, hansker, beskyttelsesdrakt osv.) med  
20 en sil 800.

Den samlede pulverblanding opparbeides med en 2% vandig oppløsning av polyvinylpyrrolidon ("Kollidon" 25) på vanlig  
25 måte til et bindemiddelgranulat og blandes i tørket tilstand med den ytre fase. Denne består av 0,350 kg kolloidal kiselsyre ("Aerosil"), 0,500 kg magnesiumstearat og 1,500 kg talkum Ph. Helv. VII. Den homogene blanding fylles deretter på tilsvarende kapsler, i porsjoner på 500,0 mg, som  
30 deretter forsynes på vanlig måte med et magesaftresistent belegg bestående av hydroksypropyletylcelluloseftalat og ricinusolje som mykningsmiddel. I stedet for å fylle på hardgelatinkapsler, kan blandingen også fylles på tilsvarende magesaftresistente kapsler bestående av en blanding av

celluloseacetatftalat (CAP) og hydroksypropyletylcelluloseftalat (HPMCP).

### Eksempel 3

Fremstilling av magesaftresistente mikrotabletter i kapsler, inneholdende 87,0 monoetylfumarat-Ca-salt, 120 mg dimetylfumarat, 5,0 mg monoetylfumarat-Mg-salt og 3,0 mg monoetylfumarat-Zn-salt, til sammen tilsvarende 164 mg fumarsyre ("Forte"-tabletter).

8,700 kg monoetylfumarat-Ca-salt, 12,000 kg dimetylfumarat, 0,500 kg monoetylfumarat-Mg-salt, 0,30 kg monoetylfumarat-Zn-salt males, blandes intensivt og homogeniseres ved bruk av en sil 800 under anvendelse av tilsvarende forsiktighetsregler (ansiktsmaske, hansker, beskyttelsesdrakt osv.). Det fremstilles en hjelpestoffblanding med den følgende sammensetning: 18,00 kg stivelsesderivat ("STA-RX 1500"), 0,30 kg mikrokrySTALLinsk cellulose ("Acivel PH" 101), 0,75 kg PVP ("Kollidon" 120), 4,00 kg "Primogel", 0,25 kg kolloidal kiselsyre ("Aerosil"). Den samlede pulverblanding blandes med virkemiddelblandingen og homogeniseres ved bruk av en sil 200 og opparbeides med en 2% vandig oppløsning av polyvinylpyrrolidon ("Kollidon" K25) på vanlig måte til et bindemiddelgranulat og blandes i tørket tilstand med den ytre fase. Denne består av 0,50 kg magnesiumstearat og 1,50 kg talkum. Pulverblandingen presses deretter på vanlig måte til konvekse mikrotabletter med 10,0 mg bruttomasse og 2,0 mm diameter. I stedet for denne klassiske tabletteringsmetode kan man også bruke andre metoder for fremstilling av tabletter, så som direktetablettering, samt faste dispersjoner ved smeltemetoden og sprøytetørkemethoden.

Det magesaftresistente belegg kan helles eller sprøytes på i en klassisk dragéringskjele eller påføres i en virvelsjiktanordning. For å oppnå magesaftresistens løses en oppløsning av 2,250 kg hydroksypropylmetylcelluloseftalat (HPMCP, "Pharmacoat" HP 50) porsjonsvis opp i en blanding

av de følgende løsemidler: aceton: 13,00 l; etanol 94 vekt%, denaturert med 2% keton: 13,50 l; og avmineralisert vann: 2,50 l. Til den ferdige oppløsning tilsettes 0,240 kg ricinusolje som mykningsmiddel, og det hele påføres på vanlig måte porsjonsvis på tablettkjernene.

Filmbelegg: Etter avsluttet tørking påføres i den samme anordning en suspensjon med følgende sammensetning som filmbelegg: talkum: 0,340 kg; titan(VI)oksid "Cronus RN 56": 0,400 kg; fargelakk L-Rotlack 86837: 0,324 kg; Eudragit E 12,5%: 4,800 kg og polyetylen glykol 6000 pH 11 XI: 0,120 kg, i en løsemiddelblanding satt sammen av 8,170 kg 2-propanol, 0,200 kg avmineralisert vann og 0,600 kg glyceroltriacetat ("Triacetin").

De magesaftresistente mikrotabletter fylles deretter på hardgelatinkapsler med 500,0 mg nettovekt, og lukkes inn.

#### Eksempel 4

Eksempel 4 viser den stimulerende virkning av fumarsyrederivater på enzymaktiviteten av suksinatdehydrogenase.

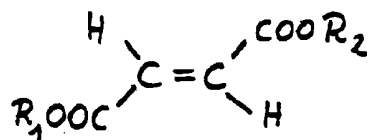
Suksinatdehydrogenase er en bestanddel av mitokondriemembranen, og katalyserer innen citratsyklusen dehydreringen av rav til fumarsyre. Hydrogenet ledes via elektronoverførings-flavoprotein videre til pustekjeden. Dermed kan man via aktiviteten av suksinatdehydrogenase påvirke elektronstrømmen i elektrontransportkjeden. Denne sammenheng med den oksidative fosforylasjon, hvis forstyrrelse anses å være en årsak til mitokondriske sykdommer. En påvirkning av aktiviteten av suksinatdehydrogenase kan dermed innvirke på den oksidative fosforylasjon.

Den følgende tabell 1 viser en bedømmelse av den stimulerende virkning av fumarsyrederivater på enzymaktiviteten av suksinatdehydrogenase.

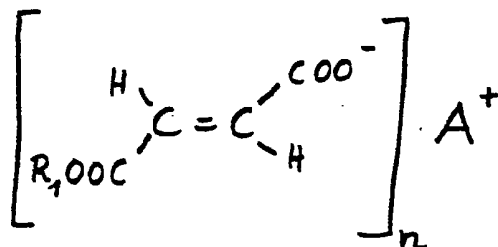
<b>Fumarat</b>	<b>Fibroblast [0,75 m Val/I)</b>
Dimetylfumarat	Sterk (838%)
Kalsiummonoetylfumarat	middels
Magnesiummonoetylfumarat	Svak
Sinkmonoetylfumarat	Sterk (107%)
Monoetylfumarat	Svak

**P a t e n t k r a v**

1. Anvendelse av enkelte eller en blanding av fumarsyre-derivater for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning ved behandling av mitokondriske sykdommer, hvor fumarsyre-derivatene er de valgt fra gruppen omfattende fumarsyre-dialkylestere og fumarsyremonoalkylestere i form av sin frie syre eller et salt derav;
- 5 hvor fumarsyredialkylesteren tilsvareer formel



- hvor  $R_1$  og  $R_2$ , som kan være like eller forskjellige, hver uavhengig av hverandre betyr en rettkjedet, forgrenet, 10 cyklisk, mettet  $C_{1-24}$ -alkylrest; og hvor fumarsyremonoalkylesteren tilsvareer formel



hvor

- $R_1$  har betydningen som angitt ovenfor,
  - 15 - A betyr hydrogen eller et alkali- eller jordalkalimetallkation eller et fysiologisk akseptabelt overgangsmetallkation, fortrinnsvis valgt fra  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$  og
  - n er lik 1 eller 2 og tilsvareer valensen av A.
- 20 2. Anvendelse ifølge krav 1, hvor restene  $R_1$  og  $R_2$  er metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, t-butyl, pentyl, cyklopentyl, 2-etylheksyl, heksyl,

cyklo-heksyl, heptyl, cykloheptyl, oktyl, vinyl, allyl, 2-hydroksyetyl, 2- og/eller 3-hydroksypropyl, 2-metoksyetyl, metoksymetyl eller 2- eller 3-metoksypropyl.

3. Anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor én doseenhet av den farmasøytiske sammensetning inneholder en mengde av fumarisyrederivat(er) som tilsvarer 1-500 mg, fortrinnsvis 10-300 mg og mest foretrukket 10-200 mg fumarisyre.

4. Anvendelse ifølge et av de forutgående krav, for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for oral, parenteral, rektal, transdermal eller oftal administrasjon, fortrinnsvis for oral administrasjon.

5. Anvendelse ifølge krav 4, hvor den farmasøytiske sammensetning for oral administrasjon foreligger i form av enhetsdosetabletter, mikrotabletter eller mikrotabletter eventuelt forkapslet eller fylt i poser [(mikropelleter) eller granulat], kapsler eller drikkeoppløsninger.

6. Anvendelse ifølge krav 5, hvor de faste doseringsformer er forsynt med et magesaftresistent belegg.

7. Anvendelse ifølge et av de forutgående krav, hvor fumarisyrederivatet eller fumarisyrederivatene er valgt fra gruppen omfattende fumarisyredimetylester, fumarisyredietylester, fumarisyremetyletylester, metylhydrogenfumarat, etylhydrogenfumarat, kalsiummetylfumarat, kalsiumetylfumarat, magnesiummetylfumarat, magnesiumetylfumarat, sinkmetylfumarat, sinketylfumarat, jernmetylfumarat og jernetylfumarat.

8. Anvendelse ifølge krav 7, hvor doseenhetene av den farmasøytiske sammensetning fortrinnsvis inneholder

10-500 mg	dialkylfumarat, spesielt dimetylfumarat og/eller dietylfumarat,
10-500 mg	kalsiumalkylfumarat, spesielt kalsiummetylfumarat og/eller kalsiumetylfumarat,

- 0-250 mg sinkalkylfumarat, spesielt sinkmetylfumarat  
og/eller sinketylfumarat,
- 0-250 mg alkylhydrogenfumarat, spesielt metylhydrogen-  
fumarat og/eller etylhydrogenfumarat, og
- 5 0-250 mg magnesiumalkylfumarat, spesielt magnesiummetyl-  
fumarat og/eller magnesiummetylfumarat,

alene eller blandet, hvor summen av de nevnte mengder til-  
svarer en ekvivalent på 500 mg, fortrinnsvis 300 mg og mest  
foretrukket 200 mg fumarsyre.

- 10 9. Anvendelse ifølge et av de forutgående krav, hvor den  
mitokondriske sykdom er Parkinsons syndrom, Alzheimers syk-  
dom, Chorea-Huntington-sykdom, retinopati pigmentosa eller  
mitokondrisk encefalomyopati.