



(12) PATENTSKRIFT

Patent- og
Varemærkestyrelsen

- (51) Int.Cl⁸: **A 61 K 31/20**
- (21) Patentansøgning nr: **PA 1988 02255**
- (22) Indleveringsdag: **1988-04-26**
- (24) Løbedag: **1988-04-26**
- (41) Alm. tilgængelig: **1988-10-28**
- (45) Patentets meddelelse bkg. den: **1999-12-13**
- (30) Prioritet: **1987-04-27 GB 8709892 1987-08-25 GB 8719988 1988-01-29 GB 8802016**
- (73) Patenthaver: **Scotia Holdings PLC, Efamol House, Woodbridge Meadows, Guildford, Surrey GU1 1BA, Storbritannien**
- (72) Opfinder: **David Frederick Horrobin, 2e Cedar Lodge, Lythe Hill Park, Haslemere, Surrey, Storbritannien**
- (74) Fuldmægtig: **Internationalt Patent-Bureau, Høje Taastrup Boulevard 23, 2630 Taastrup, Danmark**
-

(54) Benævnelse: **Litiumholdige farmaceutiske præparater**

(56) Fremdragne publikationer:
EP A 68854

(57) Sammendrag:

Farmaceutiske præparater og desinfektionsmidler indeholdende litiumsalte af C₁₈₋₂₂ polyumættede fedtsyrer kan bruges til behandling af tilstande der reagerer på behandling med litium og/eller polyumættede fedtsyrer, til parenteral ernæring eller næringsmiddelsupplering eller til overfladedesinfektion til bekæmpelse af overførsel af virussygdomme.

Den foreliggende opfindelse angår litiumholdige farmaceutiske præparater beregnet henholdsvis til oral og til parenteral indgift, hvilke præparater indeholder et litiumsalt af en C₁₈₋₂₂ polyumættet fedtsyre med 5 mindst to umættede kulstof-kulstofbindinger, samt anvendelsen af sådanne litiumsalte ved fremstilling af sådanne farmaceutiske præparater.

Oral og parenteral indgift af litiumsalte, navnlig litiumkarbonat, har fundet udbredt anvendelse ved 10 behandling af maniodepressiv psykose. Oral indgift af litiumsalte sammen med polyumættede fedtsyrer såsom di-homo- γ -linolensyre, γ -linolensyre og linolsyre har også været foreslået til brug ved behandling af Alzheimers sygdom og betændelser og kramper i den glatte muskulatur 15 stammende fra ubalancer i legemets koncentrationer af prostaglandin. Litiumsalte har også været anvendt med held til topisk (lokal) behandling af virusinfektioner såsom herpes i kønsorganerne.

Behandling med litiumsalte har også været brugt 20 eller foreslået til behandling af mange andre tilstande som fx alkoholisme, forskellige demenstilstande, aggression, skizofreni, unipolar depression, hudforstyrrelser (herunder kontaktdermatitis, atopisk dermatitis, seborrøisk dermatitis, psoriasis og acne), immunologiske 25 forstyrrelser, astma, multipel sclerose, rheumatoid arthritis, Crohns sygdom, ulcerativ colitis og irritable tarmsyndrom.

Polyumættede fedtsyrer vides også at have fysiologiske virkninger, herunder virucidale aktiviteter og 30 har været anvendt til eller foreslået til behandling af sådanne tilstande som fx atopiske forstyrrelser (herunder eksem, astma og allergisk rhinitis), forstyrrelser forbundet med atopi (herunder Crohns sygdom, ulcerativ colitis, otitis media og nephrotisk syndrom), godartede 35 sygdomme i bryst- og prostatakirtlerne, præmenstruel brystsygdom (cyklisk mastalgi), brystkræft, prostatakræft og andre kræftsygdomme, diabetes og komplikatio-

ner til diabetes (herunder nefropati, neuropati, retinopati og mikrovaskulære og makrovaskulære kardiovaskulære komplikationer), alkoholisme og komplikationer til alkoholisme, psykiatriske forstyrrelser inklusive skizofreni, depression og langsom dyskinesi, tilstande forbundet med forhøjet indhold i blodet af kolesterol og/eller triglycerid, med forhøjet blodtryk, med forøget risiko for udvikling af thrombotiske forstyrrelser, med forøget risiko for udvikling af sygdomme i hjertets kransarterier, med sår i maven, tolvfingertarmen eller en hvilken som helst anden del af mave-tarmkanalen, med reflux-øsofagitis eller irriteret tarmsyndrom og med rheumatoid arthritis, osteoarthritis eller andre sygdomme forbundet med inflammation, beskadigelser af bindevæv eller forstyrret immunfunktion såsom Sjögrens syndrom, Raynauds syndrom, systemisk lupus erythematosus, polyarthritis nodosa, primær galdecirrhose og multipel sclerose, samt sygdomme i nyrerne, herunder akut og kronisk glomerulonephritis, nefrotisk syndrom, og diabetisk nefropati.

Polyumættede fedtsyrer bruges også ved enteral og parenteral fødetilførsel, fx hos patienter som skal underkastes eller har været underkastet kirurgiske indgreb. Ved parenteral fødeindgivelse har det imidlertid ikke vist sig simpelt at formulere et enkelt parenteralt præparat med evne til at tilfredsstille alle patientens næringsbehov, for selv om hovedparten af de essentielle næringsstoffer, fx vitaminer, mineraler og kaloriekilder, kan formuleres i vandig opløsning, kan de essentielle fedtsyrer ikke, fordi de har karakter af lipider.

De vanskeligheder der knytter sig til fremstilling og indgift af homogene, enkeltfasede parenteralt indgivelige næringsopløsninger har været af en sådan art at de essentielle fedtsyrer i almindelighed er blevet udeladt fra sådanne opløsninger. Hvor man har måttet

gennemføre parenteral ernæring over en så lang tidsperiode at udeladelse af de essentielle fedtsyrer ikke kunne tolereres, har det været nødvendigt at indgive de essentielle fedtsyrer særskilt, som lipidemulsioner, og i praksis har man mødt problemer og der har været forudset risici (fx fedtembolisme) med sådan parenteral indgift at lipidemulsioner, navnlig til børn.

Opløsninger til lang tids parenteral ernæring indeholder typisk sådanne bestanddele som essentielle aminosyrer, proteiner, glukose og/eller andre kulhydrater, natrium, kalium, kalcium, magnesium, klorid, acetat, fosfat, zink, kobber, jod, mangan, vitaminerne A, D, E, C, B₁, B₂, B₆, B₃, pantotensyre og folinsyre. Der kan også være tilsat andre essentielle mikronæringsstoffer. Således kan fx en parenteral ernæringsopløsning typisk indeholde alanin, arginin, asparaginsyre, cystein og/eller cystin, glutaminsyre, glycin, histidin, isoleucin, leucin, lysin, L-metionin, fenylalanin, prolin, serin, treonin, tryptofan, tyrosin, valin, dextrose, natrium, kalium, kalcium, klorid og magnesium, og desuden kan man før indgiften tilsætte yderligere mineraler som fx kilder til fosfat, kobber, jern, mangan, zink, fluorid og jodid. En sådan parenteral ernæringsopløsning kan fremstilles fx ud fra "Vamin"[®] Glucose og "Ped-El" (der begge leveres af KabiVitrum Ltd., Uxbridge, England).

Opløsninger til kortvarig intravenøs væske- og ernæringstilførsel omkring tidspunkterne for kirurgiske indgreb og andre behandlinger som midlertidigt kan forhindre ernæring gennem munden indeholder typisk glukose i en eller anden form for fysiologisk acceptabel saltopløsning eller pufferopløsning.

Hverken næringsopløsninger til kort tids anvendelse eller næringsopløsninger til lang tids anvendelse indeholder essentielle fedtsyrer, skønt der i tilfælde hvor patienten kun modtager parenteral ernæring hurtigt kan udvikle sig deficiens med hensyn til de essentielle

fedtsyrer, og det af mindst tre grunde: (1) der indtages ikke nogen essentielle fedtsyrer oralt, (2) de parenterale opløsninger har tendens til at blokere mobilisering af lipider fra kilder inde i legemet selv og nedsætter
5 derved patientens evne til at udnytte legemets eget indhold af essentielle fedtsyrer, og (3) den høje indtagelse af glukose tenderer specielt til at inhibere 6-desaturering af de essentielle fedtsyrer linolsyre og α -linolensyre. 6-Desaturering i legemet behøves hvis de
10 sentielle fedtsyrer skal udøve deres fulde ernæringsmæssige virkninger.

Som nævnt foran må de essentielle fedtsyrer normalt indgives i form af lipidemulsioner, som regel indeholdende linolsyre med eller uden α -linolensyre.
15 Nogle specielle emulsioner, især til brug i pædiatrien, kan også indeholde 6-desaturerede fedtsyrer såsom den essentielle n-6 fedtsyre γ -linolensyre og den essentielle n-3 fedtsyre eicosapentaensyre. Sådanne emulsioner er ikke fri for bivirkninger, og der hersker især be-
20 kymring med hensyn til deres virkninger på lungerne hos for tidligt fødte spædbørn. Typiske essentielle fedtsyreemulsioner til parenteral ernæring er fx "Intralipid" produkterne fra KabiVitrum Ltd.

Som nævnt foran har samtidig indgift af litiumsalte og polyumættede fedtsyrer været foreslået til be-
25 handling af forstyrrelser der menes at være forbundet med prostaglandin-ubalance, og i europæisk patentpublikation EP-A- 234.733 er der foreslået oralt indgivelige kapsler indeholdende litiumgammelinolenat og/eller litium-
30 eicosapentaenoat til brug ved behandling af Alzheimers sygdom. Der har imidlertid ikke været nogen antydninger af at der kunne knytte sig nogen særlig fordel, enten med hensyn til lægemiddellevering eller med hensyn til terapeutisk effektivitet, til anvendelse af litiumsalte
35 af polyumættede fedtsyrer, og faktisk har der ikke været fremsat nogen formodning om at indgift af et sådant salt kunne have nogen terapeutisk virkning ud over den

man måtte vente for samtidig indgift af et litiumsalt og en polyumættet fedtsyre. Som det vil blive diskuteret nedenfor opnås en hovedfordel ved en sådan anvendelse ikke ved oral indgift, med mindre saltene indgives på en måde som forsinker frigivelsen indtil efter at maven er passeret.

Det har nu vist sig at litiumsaltene af polyumættede fedtsyrer har overraskende fordelagtige fysisk-kemiske egenskaber som gør dem til særligt velegnede forbindelser til anvendelse ved indgift af litium i litiumterapi eller til indgift af polyumættede fedtsyrer ved behandling med polyumættede fedtsyrer.

Det har specielt vist sig at mens de fleste fysiologisk acceptable litiumsalte ikke er let lipidopløselige, og de fleste polyumættede fedtsyrer ikke er let vandopløselige, så er litiumsalte af polyumættede fedtsyrer overraskende krystallinske faste stoffer ved stuetemperatur og i høj grad opløselige både i vand og i alkohol. Disse egenskaber letter i høj grad fremstilling af farmaceutiske og andre præparater ved anvendelse af disse salte, og saltene kan bruges til at fremme optagelse af litium og/eller polyumættede fedtsyrer efter indgift deraf, især hvor bevægelse af litium og/eller polyumættede fedtsyrer fra en vandig fase til en lipid fase eller omvendt måtte være ønskelig. Således kan fx de litiumsalte der konventionelt bruges i litiumterapien (der som nævnt ovenfor ikke er let opløselige i lipider) have vanskelighed ved at trænge ind i primært lipid-miljøer og frembyder således problemer hvor en sådan indtrængning (fx indtrængning i celler, i huden eller gennemtrængning af blod-hjerne-barrieren) er ønskelig, mens litiums adgang til sådanne lipid-miljøer vil være lettere for litiumsalte af de polyumættede fedtsyrer.

Tilsvarende frembyder den forholdsvis dårlige vandopløselighed af de konventionelt anvendte polyumættede fedtsyrer problemer når man forsøger at sikre en jævn fordeling af syren i både de intravaskulære og de

ekstravaskulære dele af den ekstracellulære væske, eller når man forsøger at indgive polyumættede fedtsyrer enteralt (specielt hos patienter med dårlig absorption af lipider) eller parenteralt, og navnlig intravenøst eller når man administrerer polyumættede fedtsyrer topisk (lokalt) i et kosmetisk acceptabelt vandigt grundlag, og disse problemer kan begrænses ved at man indgiver syren i form af dens vandopløselige litiumsalt.

Den foreliggende opfindelse angår dels et litiumholdigt farmaceutisk præparat beregnet til oral indgift, som er ejendommeligt ved det, der er angivet i den kendetegnende del af krav 1, dels et litiumholdigt farmaceutisk præparat beregnet til parenteral indgift, som er ejendommeligt ved det, der er angivet i den kendetegnende del af krav 2.

Begge præparattyper indeholder et litiumsalt af en C_{18-22} polyumættet fedtsyre med mindst to umættede kulstof-kulstofbindinger, [et sådant salt bliver i det følgende også omtalt som et $Li-(C_{18-22} \text{ PUFA})$ -salt], sammen med mindst én fysiologisk acceptabel excipient eller bærer. Hvis præparatet er beregnet til oral indgift, er litiumsaltet forsynet med en mavesaftresistent frigivelsesforsinkende belægning. Et eksempel på et sådant præparat er et præparat i fast form beregnet til oral indgift til maven ved behandling af Alzheimers sygdom. Foretrukne præparater er præparater til bekæmpelse af indkapslede vira og sygdomme forbundet med sådanne samt til bekæmpelse af tilstande der reagerer på litiumterapi og/eller C_{18-22} PUFA-terapi.

Opfindelsen angår desuden anvendelsen af et litiumsalt af en C_{18-22} polyumættet fedtsyre til fremstilling af et farmaceutisk præparat som anført i krav 9.

Set under en anden synsvinkel angår opfindelsen også anvendelse af et $Li-(C_{18-22} \text{ PUFA})$ -salt til fremstilling af et terapeutisk middel til behandling af til-

stande der reagere på litiumterapi og/eller C_{18-22} PUFA-
terapi, dog således at når midlet skal være i en fast
form egnet til oral indgift til maven ved behandling af
Alzheimers sygdom, så er $Li-(C_{18-22}PUFA)$ -saltet deri
5 forsynet med en belægning der forsinker frigivelsen og
er resistent mod mavesaft. De tilstande til hvis behand-
ling det omhandlede lægemiddel kan bruges indbefatter
således de forskellige tilstande som er nævnt foran og
til hvilke litiumterapi og/eller C_{18-22} PUFA-terapi har
10 været foreslået. I særlig grad foretrækkes det imidler-
tid at anvende det pågældende lægemiddel til parenteral
ernæring eller ved behandling af følgende tilstande:
deficiens med hensyn til essentielle fedtsyrer og til-
stande forbundet dermed; inflammatoriske og immunologi-
15 ske forstyrrelser (herunder rheumatoid arthritis, osteo-
arthritis, atopisk dermatitis og andre former for der-
matitis, psoriasis, Crohns sygdom og ulcerativ colitis);
psykiatriske forstyrrelser (herunder manio-depressiv
psykose, skizofreni og alkoholisme); forstyrrelser for-
20 bundet med spasmer i den glatte muskulatur (herunder ast-
ma, ulcerativ colitis og dysmenorrhé); diabetes og de
renale, neurologiske, retinale og kardiovaskulære kom-
plikationer ved diabetes; kræfttilstande (herunder bryst-
kræft, prostatakræft og andre kræftformer); og kardio-
25 vaskulære forstyrrelser (herunder forhøjet blodtryk,
forhøjet indhold i blodet af triglycerider, totalkole-
sterol eller LDL-kolesterol samt thrombotiske forstyr-
relser.

$Li-(C_{18-22}PUFA)$ -salte kan også med fordel bruges
30 til at inhibere overførsel af indkapslede vira både mel-
lem overflader uden for legemet og mellem celler inde
i legemet.

Et middel ifølge opfindelsen kan således bruges
til behandling af mennesker eller dyrs legeme for at be-
35 kæmpe tilstande der reagerer på litiumterapi og/eller
 C_{18-22} PUFA-terapi, idet man til vedkommende individ ind-

giver en effektiv mængde af et Li-(C₁₈₋₂₂PUFA)-salt, idet hvis som nævnt Li-(C₁₈₋₂₂PUFA)-saltet skal indgives oralt gennem maven til behandling af Alzheimers sygdom, så er midlet forsynet med en belægning som er resistent mod mavesaft.

Når Li-(C₁₈₋₂₂PUFA)-salte indgives oralt til maven har de på grund af maveindholdets pH-værdi tendens til at dissociere og dermed nedsætte virkningen af molekylets litium- og PUFA-del med hensyn til at forøge hinandens evne til at blive overført gennem vand/lipid-fasegrænser, og til oral indgift bruger man derfor fortrinsvis Li-(C₁₈₋₂₂PUFA)-saltene på en sådan måde at de er tilpasset til at minimere dissociationen i maven, fx ved at de er forsynet med en såkaldt tarmbelægning eller enterisk belægning, det vil sige en belægning som er resistent mod mavesaft, eller ved at man indgiver dem ved hjælp af en slange, fx i form af en opløsning, direkte i tarmene. Egnede præparater med mavesaftresistent overtræk kan fx være kapsler eller tabletter forsynet med en sådan belægning, fx af et akrylat (fx de enteriske belægningsmaterialer der forhandles af Röhm GmbH under varemærket "Eudragit[®]"), celluloseacetatftalat eller andre egnede materialer der tjener til at forsinke frigivelsen af det virksomme stof indtil præparatet er nået frem til tarmene.

Litiumterapi har hidtil været anvendt med forsigtighed på grund af litiums giftighed. Når litium-behandlingen fordrer overføring af litium til eller igennem en lipidfase, fx gennem cellevægge eller over blod-hjerne-barrieren, kan det ved anvendelse af Li-(C₁₈₋₂₂PUFA)-salte være muligt at føre litiumioner til særlige steder i legemet i koncentrationer der tidligere kun har kunnet opnås ved uacceptabelt toksiske litiumdoseringer.

Det vides som nævnt at C₁₈₋₂₂PUFA i sig selv har virucidal virkning, og ved antiviral terapi vil C₁₈₋₂₂⁻PUFA-modionen ikke blot tjene til at dirigere de viru-

cide litiumioner til lipidrige miljøer og derved muliggøre en lokaliseret opbygning af litiumioner i koncentrationer der ellers kun kan opnås ved uacceptabelt giftige litiumdoseringer, men vil også bidrage til præparatets samlede virucidale effektivitet.

Li-(C₁₈₋₂₂PUFA)-saltet i præparatet ifølge opfindelsen er fortrinsvis salt med en syre som indeholder 2 - 6 kulstof-kulstofdobbelbindinger, og eksempler på hensigtsmæssige Li-(C₁₈₋₂₂PUFA)-salte er blandt andet litiumsaltene af linolsyre, α -linolensyre, γ -linolensyre, dihomogamma-linolensyre, arakidonsyre, adrensyre, 22:5n-6, 18:4n-3, 20:4n-3, eicosapentaensyre, 22:5n-3 og dokosa-hexaensyre (22:6n-3) samt blandinger af to eller flere sådanne salte. Litiumsalte af n-3 og n-6 C₁₈₋₂₂PUFA-forbindelser, navnlig 6-umættede PUFA-forbindelser foretrækkes i særlig grad, og når farmaceutiske præparater ifølge opfindelsen skal bruges som midler til tilførsel af næringsstoffer eller som næringssupplement, foretrækkes det at de har mindst ét litiumsalt af en C₁₈₋₂₂PUFA-syre i n-3 rækken (fx 18:3n-3 (α -linolensyre), 18:4 n-3, 20:4 n-3, 20:5n-3, 22:5 n-3 og 22:6n-3) og mindst ét litiumsalt af en C₁₈₋₂₂PUFA-syre i n-6 rækken (fx 18:2 n-6 (linolensyre), 18:3n-6 (γ -linolensyre), 20:3n-6 (dihomogamma-linolensyre), 20:4n-6 (arakidonsyre), 22:4n-6 (adrensyre) og 22:5n-6). Litium-gamma-linolenat, som er et hvidt fast stof ved stuetemperatur og er opløseligt i vand og i alkohol i en mængde over 3 g/100 ml, foretrækkes i særlig grad.

For at optimere målretningen af litiumionerne til lipidrige steder indeholder præparater ifølge opfindelsen beregnet til anvendelse i litiumterapi fortrinsvis ikke andre litiumsalte end Li-(C₁₈₋₂₂PUFA)-saltet; der kan imidlertid findes tilstande ved hvis behandling det er ønskeligt at anvende litium både i form af et lipidopløseligt salt og i form af et først og fremmest vandopløseligt salt.

Arten af bærematerialet eller excipienten i præparaterne ifølge opfindelsen vil naturligvis afhænge af den endelige anvendelse til hvilken præparatet er beregnet.

5 Præparaterne ifølge opfindelsen kan hensigtsmæssigt indeholde Li-(C₁₈₋₂₂^{PUFA})-saltet inkorporeret i et fast, flydende eller vandigt bæremedium, og de farmaceutiske præparater kan være i former som egner sig til topisk, enteral, oral, rektal, vaginal eller parenteral
10 (fx intravenøs, subkutan, intramuskulær eller intravasikulær) administration til dyr eller mennesker. Præparaterne og anvendelserne ifølge den foreliggende opfindelse er imidlertid særlig egnet til oral og parenteral, især oral og intravenøs tilførsel af Li-(C₁₈₋₂₂^{PUFA})-
15 salte. De farmaceutiske og desinficerende præparater er særlig egnet til oral eller parenteral indgift.

Som mulig yderligere lipofil komponent i præparater ifølge opfindelsen skal særlig nævnes de polyumættede fedtalkoholer, specielt alkoholanalogerne til C₁₈₋₂₂^{PUFA}-forbindelserne. Disse alkoholer foretrækkes i
20 særlig grad som bærestoffer i præparaterne ifølge opfindelsen, ikke blot fordi de kan opløse Li-(C₁₈₋₂₂^{PUFA})-saltene, men også fordi de i sig selv er kraftige antivirale midler.

25 Andre egnede lipofile komponenter er blandt andet frie polyumættede fedtsyrer (fx C₁₈₋₂₂^{PUFA}-syrer) eller andre derivater deraf såsom estere (fx C₁₋₄alkylestere såsom ætylestere), amider og glycerider (fx mono-, di- og tri-glycerider). Særlig velegnede som triglycerider
30 er dem der stammer fra natlysolie, en olie der indeholder γ -linolensyre og linolsyre. Andre vegetabiliske olier som kan bruges som kilde til de egnede C₁₈₋₂₂^{PUFA}-syrer eller deres derivater er blandt andet bomuldsfrøolie, soyaolie, jordnøddeolie, majsolie, safflorolie, solsikkeolie, valmuefrøolie, hørfrøolie, perillaolie, solbærfrøolie og hjulkronfrøolie. Der kan også bruges fi-
35 skeolier.

Til oral indgift kan de farmaceutiske præparater ifølge opfindelsen fremstilles ved hjælp af konventionelle farmaceutiske bærestoffer og excipienter, fx i form af tabletter, overtrukne tabletter, 5 saft, suppositorier, kapsler, pulvere, suspensioner, emulsioner og sprøjtepræparater. Da Li-(C₁₈₋₂₂^{PUFA})-salte som nævnt foran kan dissocieres ved den normale pH-værdi af maveindholdet (men ikke ved pH-værdien af tarmindeholdet eller af andre legemsvæsker), foretrækkes 10 det at lægemiddelformer til oral indgift har Li-(C₁₈₋₂₂^{PUFA})-saltene forsynet med et mavesaftresistent overtræk for at udskyde frigivelsen af Li-(C₁₈₋₂₂^{PUFA})-saltet indtil det er passeret gennem maven. I særlig grad foretrækkes "tarmovertrukne" (enteroovertrukne) kapsler eller tab- 15 letter. Opløsninger eller suspensioner til indgift med en slange til tarmen eller til rektal indgift foretrakkes også.

Til injektion oparbejdes de farmaceutiske præparater ifølge opfindelsen fortrinsvis som sterile opløsninger, emulsioner eller suspensioner fx i vand til in- 20 jektion, eller i opløsning i et lipid eller et lipidopløsningsmiddel som også i dette tilfælde fortrinsvis indeholder yderligere lipofile og/eller virucidale komponenter. For yderligere at forøge præparaternes mål- 25 retning mod legemets lipidrige zoner kan Li-(C₁₈₋₂₂^{PUFA})-salte eventuelt have en bærer i liposom-, kunstig chylomikron- eller micelleform.

De farmaceutiske præparater ifølge opfindelsen i parenteralt indgivelig form kan med særlig fordel bruges 30 ved parenteral ernæring. Således kan parenteralt indgivne Li-(C₁₈₋₂₂^{PUFA})-salte bruges som middel til at tilføre de essentielle fedtsyrer ved parenteral ernæring eller for at forhindre eller behandle deficiens med hensyn til essentielle fedtsyrer. Følgelig kan farmaceuti- 35 ske præparater ifølge opfindelsen indgives til patienter

som modtager total parenteral ernæring i korte eller lange perioder, enten som kilde til essentielle fedtsyrer eller som fuldstændige ernæringspræparater. Som nævnt foran kan de essentielle fedtsyrer, der er essentielle ernæringsmidler, for tiden kun indgives i form af lipidemulsioner som ikke altid er hensigtsmæssige eller tilfredsstillende. Litiumsaltene af de essentielle fedtsyrer, fx litiumlinolat, litium- γ -linolenat og litiumeicosapentaenoat kan imidlertid let indgives i vandig opløsning. De kan inkorporeres i vandige opløsninger til parenteral ernæring på fremstillingstidspunktet, eller de kan indfyldes i sterile ampuller hvis indhold sættes til de til intravenøs indgift bestemte væsker på det tidspunkt hvor den intravenøse infusion sættes i gang. Følgelig kan ved en særlig foretrukken udførelsesform et farmaceutisk præparat ifølge opfindelsen være i form af et parenteralt ernæringspræparat indeholdende mindst ét litiumsalt af en n-3 C₁₈₋₂₂ polyumættet fedtsyre og mindst ét litiumsalt af en n-6 C₁₈₋₂₂ polyumættet fedtsyre, fortrinsvis et præparat som i vandig opløsning indeholder disse Li-(C₁₈₋₂₂PUFA)-salte og mindst én yderligere næringskomponent udvalgt blandt vitaminer, essentielle mineraler og kaloriekilder.

Det siges som regel at 1% af den dagelige kalorieindtagelse bør være i form af essentielle fedtsyrer, men under særlige omstændigheder kan så meget som 5% behøves. Et voksent menneske som ligger til sengs og som skal have en daglig tilførsel af 2000 kcal kan derfor behøve 20-100 kcal i form af essentielle fedtsyrer. Efftersom lipider leverer ca. 9 kcal/g ville behovet for essentielle fedtsyrer kunne tilfredsstilles ved 2-11 g om dagen af litiumsalte af de essentielle fedtsyrer, som tillige ville medfører en daglig indtagelse inden for området 50-250 mg litium. Den daglige indtagelse af litium hos personer som modtager 1500 mg litiumkarbonat oralt om dagen til behandling af manisk depression er

270 mg, og der vil således i de fleste situationer være en bred sikkerhedsmargin i den daglige litiumdosis når der indgives essentielle fedtsyrer parenteralt i form af litiumsalte. Eftersom det er påvist at litium stimulerer produktionen af hvide blodlegemer, navnlig i situationer hvor mængden deraf er nedsat ved strålebehandling eller kemoterapeutisk behandling af maligne svulster, kunne indgiften af Li-(C₁₈₋₂₂PUFA)-salte på denne måde have andre ønskelige virkninger.

10 Præparater ifølge opfindelsen kan fremstilles ved en fremgangsmåde bestående i at man tilvejebringer et Li-(C₁₈₋₂₂-PUFA)-salt og derefter inkorporerer dette salt i mindst én steril excipient eller bærer, fortrinsvis indeholdende en C₁₈₋₂₂ polyumættet fedtalkohol eller en ester, et amid eller et glycerid af en C₁₈₋₂₂ polyumættet fedtsyre.

Foruden deres nytte i konventionel litiumterapi og C₁₈₋₂₂PUFA-terapi egner præparaterne ifølge opfindelsen sig generelt til brug ved bekæmpelse eller inaktivering af lipidindkapslede vira, fx herpes-virus, koppevirus og vorte-virus samt andre vira der fremkalder patologiske virkninger på huden, navnlig vira der kan overføres ved seksuelle kontakter, herunder vira som overfører det erhvervede immundeficiens-syndrom (AIDS).

25 Koncentrationen af Li-(C₁₈₋₂₂PUFA)-saltet i præparaterne ifølge opfindelsen vil naturligvis afhænge af præparatets fysiske karakter såvel som den anvendelse det er beregnet til. Hvad angår præparater til påføring på eller indgift i mennesker kan koncentrationen hensigtsmæssigt være en sådan at legemet hver dag eller ved hver påføring eller indgift modtager 1 mg til 100 g af Li-(C₁₈₋₂₂PUFA)-salt fortrinvis 100 mg til 10 g, og navnlig 200 mg til 1 g.

I tilfælde af oralt eller parenteralt indgivelige præparater indgives de fortrinvis i en daglig dosering eller engangsdosering af Li-(C₁₈₋₂₂PUFA)-saltet på 1-100.000 mg, navnlig 1-50.000 mg og fortrinvis 100-

10.000 mg, hensigtsmæssigt i dosisenheder på 50, 100, 250, 500 eller 1000 mg.

Som nævnt foran har man længe vidst at litium har forskellige terapeutiske virkninger ved behandling af
5 visse sygdomme og lidelser. Ikke desto mindre har liti-
umbehandling ofte været ledsaget af forskellige bivirk-
ninger som har relation til dosisstørrelsen og graden
af akkumulering, og forskellige lærebøger og håndbøger
har tilrådet at administrere litium under nøje lægelig
10 overvågning. Det er derfor overraskende at det har vist
sig at signifikant nedsatte litiumkoncentrationer i
plasma, i forhold til dem der findes hos sunde personer,
er forbundet med et antal lidelser og sygdomme, med an-
dre ord at litium synes at være et essentielt sporelement.

15 Således kan hos sunde personer litiumkoncentra-
tionen i plasma i almindelighed være over 0,04 mM/
l, mens man hos personer der lider af atopisk eksem el-
ler seborrøisk dermatitis kan finde gennemsnitlige kon-
centrationer i plasma deraf på under 0,025 mM/l. Alko-
20 holikere, patienter med psoriasis, kandidiasis, pity-
riasis og andre svampefremkaldte hudinfektioner samt
personer der har såkaldt kombinationshud udviser på til-
svarende måde nedsatte koncentrationer af litium i
plasmaet (kombinationshud er en besværlig og ubehageligt
25 udseende tilstand som manifesterer sig ved excessiv fed-
tethed i visse hudområder såsom panden og næsen, og ex-
cessiv tørhed i andre hovedområder såsom ansigtets sider).

I britisk patentansøgning nr. 87.19 988 af 25.
august 1987, hvis indhold hermed inkorporeres i nærvæ-
30 rende beskrivelse pr. reference, er der beskrevet liti-
umholdige ernæringssupplementer til bekæmpelse af til-
stande forbundet med essentiel kemisk deficiens. Til så-
danne supplementer, der i relation til kravene i nærvæ-
rende beskrivelse anses som farmaceutiske præparater,
35 vil det være i høj grad fordelagtigt at inkorporere li-
tiummet i form af et salt deraf med en C₁₈₋₂₂ polyumæt-

tet fedtsyre, navnlig når supplementet har form af et parenteralt indgiveligt præparat som fx en vandig opløsning eller et oralt indgiveligt præparat som fx tabletter eller kapsler og navnlig oralt indgivelige præparater i hvilket litiumsaltet er forsynet med en belægning som forsinker frigivelsen og som er resistent mod mavesaft. Ved en foretrukken udførelsesform har et farmaceutisk præparat ifølge opfindelsen således form af et ernæringssupplement.

10 Sådanne ernæringssupplementer, der fortrinsvis er sterile, kan være i en form som er tilpasset til enteral eller parenteral administration, men hyppigt vil det være i en form som er tilpasset til oral indgivelse. I særlig grad foretrækkes flydende præparater fremstillet med sterilt eller deioniseret vand. Ved en anden foretrukken udførelsesform kan ernæringssupplementet imidlertid have form af et diæt-supplement, fx et foderstof. Ernæringssupplementet kan eventuelt være i konventionel farmaceutisk dosisform tilpasset til indgift i mave-tarmkanalen.

I denne henseende fortjener sådanne former som tabletter, overtrukne tabletter, kapsler, pulvere, dråber, suspensioner, opløsninger, saft og suppositorier at blive nævnt særskilt. Da ernæringssupplering med litium kan opnås ved parenteral administration, fx ved injektion, kan ernæringssupplementet være i form af et præparat som er tilpasset til en af disse indgiftsmåder.

Når ernæringssupplementet fremstilles i konventionel farmaceutisk dosisform, kan det naturligvis også indeholde farmaceutiske bærestoffer eller excipienter.

Til oral indgift kan ernæringssupplementet hensigtsmæssigt have form af en fødevarer eller en drik i hvilken der er inkorporeret et Li-(C₁₈₋₂₂^{PUFA})-salt. Ernæringssupplementet kan særlig hensigtsmæssigt være i form et såkaldt "fuldstændigt" næringsmiddel, analogt med

dem som fremstilles til at tjene som hovedernæringskilde eller eneste ernæringskilde, fx til mennesker der ønsker at tabe vægt, til postoperative patienter, til ældre patienter, til rekonvalescenter eller til personer med særlige diæt-behov, fx med diabetes, bughulesygdom eller cystisk fibrose. Til de fleste mennesker vil et med litium suppleret næringsmiddel fortrinsvis være en type som indtages dagligt i ensartede mængder og af denne grund kan supplementet særligt hensigtsmæssigt indeholde Li-(C₁₈₋₂₂ PUFA)-saltet og et næringsmiddelgrundlag på basis af korn eller leguminos-frø. Ved en særlig foretrukken udførelsesform kan ernæringssupplementet være i form af et kornprodukt til brug som morgenmad. Ved en anden foretrukken udførelsesform kan ernæringssupplementet have form af et litiumholdigt multivitamin/multimineral-præparat, fx i form af tabletter, kapsler eller dråber, navnlig "tarmovertrukne" tabletter eller kapsler. I denne henseende foretrækkes i særlig grad præparater som indeholder Li-(C₁₈₋₂₂ PUFA)-saltet sammen med kilder til et, flere eller alle vitaminerne og de andre essentielle stoffer, fx vitaminerne A, B₁, B₂, B₃, B₆, B₁₂, C, D og E samt calcium, kobber, zink, mangan og jern, eller nogle af de nævnte komponenter. I yderligere en udførelsesform kan Li-(C₁₈₋₂₂ PUFA)-saltet inkorporeres i en næringsopløsning til enteral indgift. Ernæringssupplementet kan imidlertid også indeholde Li-(C₁₈₋₂₂ PUFA)-saltet som den eneste virksomme bestanddel.

Litiumindholdet i næringsmiddel supplementet vælges under hensyn til supplementets natur og den vej det skal indgives ad, men vil i almindelighed være i området en del pr. milliard til 30 vægt% litium, fortrinsvis 1 ppm til 20% litium, især foretrukket 0,001 til 10% litium og navnlig op til 1% litium. Det er klart at i tilfælde hvor næringsmiddel supplementet har form af et fuldstændigt næringsmiddel, vil litiumindholdet være i nærheden af de nedre ender af de ovenfor anførte mængdeområder, det kan fx hensigtsmæssigt være i området 1 del pr. milliard til

10 ppm, fortrinsvis 10 dele pr. milliard til 1 ppm (del pr. million). I fuldstændige næringsmidler der fx skal indgives i en dosis på 500 g om dagen, kunne et litiumindhold på 5 mg være hensigtsmæssigt. Specielt vil den daglige dosis i almindelighed være en sådan at et vok-

5 s sens menneske indtager fra 1 µg til 50 mg, fortrinsvis 1-10 mg litium pr. dag, og litiummængden vil fortrinsvis være en sådan at der opretholdes en koncentration af litium i plasmaet på over 0,4 mM/l.

10 I en særlig foretrukken udførelsesform har et farmaceutisk præparat ifølge opfindelsen derfor form af et næringssupplement indeholdende et næringsmiddelgrundlag hvori der, fortrinsvis forsynet med en belægning som forsinker frigivelsen og som er resistent mod mavesyre,

15 er inkluderet et eller flere Li-(C₁₈₋₂₂PUFA)-salte i en sådan koncentration at supplementet indeholder fra 1 del pr. milliard til 1 vægt% litium. I særlig grad foretrækkes ernæringssupplementer fremstillet ud fra steriliserede eller deioniserede grundmaterialer.

20 Ved yderligere en foretrukken udførelsesform omfatter næringssupplementet et sterilt præparat indeholdende et eller flere Li-(C₁₈₋₂₂PUFA)-salte, fortrinsvis forsynet med en belægning som forsinker frigivelsen deraf og som er modstandsdygtigt mod mavesaft, sammen med

25 fire eller flere, fortrinsvis otte eller flere vitaminer eller mineraler, fx essentielle vitaminer eller mineraler udvalgt blandt vitamin A, B₁, B₂, B₃, B₆, B₁₂, C, D, E og fysiologisk tolerable calcium-, kobber-, zink-, mangan- og jernforbindelser.

30 Sådanne ernæringssupplementer kan bruges til at bekæmpe mange forskellige tilstande som knytter sig til essentiel kemisk deficiens, navnlig tilstande som synes at være forbundet med dårlig funktion af immunsystemet og især tilstande såsom kombinationshud, atopisk eksem,

35 psoriasis, seborrøisk dermatitis, kandidiasis, pityriasis, svampefremkaldte hudinfektioner og tilstande på

grund af alkoholisme. Der sigtes således til anvendelse og behandling af sådanne tilstande så vel som andre tilstande nævnt tidligere i nærværende beskrivelse.

Præparaterne ifølge opfindelsen kan naturligvis
5 indeholde andre bestanddele som fx konventionelle farmaceutiske eller topiske hjælpestoffer til desinfektionsmidler, fx emulgeringsmidler, strækkemidler, aromagivende midler, farvestoffer, overfladeaktive midler, midler til regulering af pH, salvegrundlag, geleringsmidler, drivmidler, stabiliseringsmidler og tilsvarende
10 hjælpestoffer. Præparaterne kan også indeholde andre fysiologisk virksomme midler.

Opfindelsen skal i det følgende belyses nærmere ved nogle eksempler; i disse er alle procenter, forhold
15 og dele vægtprocenter, vægtforhold og vægtdele med mindre andet er udtrykkeligt anført.

Eksempel 1

20 Kapsler til oral indgift

Hårde eller bløde gelatinekapsler af passende størrelse fyldes med 250, 500 eller 1000 mg litium- γ -linolenat og forsynes eventuelt med et mavesaftresistent overtærk.

25 I stedet for litium- γ -linolenat kan man bruge litiumeicosapentaenoat, litiumarakidonat eller litiumdihomo- γ -linolenat, eller en kombination af to eller flere af disse fire litiumsalte.

30 Eksempel 2

Kapsler til oral indgift

Hårde eller bløde gelatinekapsler af passende størrelse fyldes med hver 100 mg litium-eicosapentaenoat og 400 mg γ -linolenylalkohol og forsynes om ønsket
35 med et mavesaftresistent overtræk.

Eksempel 3

Kapsler til oral indgift

5 Hårde eller bløde gelatinekapsler af passende størrelse fyldes hver med 50 mg litiumarakidonat og 250 mg dihomo- γ -linolenylalkohol og forsynes om ønsket med et mavesaftresistent overtræk.

Eksempel 4

10

Kapsler til oral indgift

15 Hårde eller bløde gelatinekapsler med passende størrelse fyldes med hver 50 mg litiumeicosapentaenoat, 50 mg litiumarakidonat og 400 mg γ -linolenylalkohol og forsynes om ønsket med et mavesaftresistent overtræk.

Eksempel 5

20

Kapsler til oral indgift

Hårde eller bløde gelatinekapsler med passende størrelse fyldes med hver 50 mg litium- γ -linolenat, 50 mg eicosapentaenylalkohol og 100 mg dihomo- γ -linolensyre og forsynes om ønsket med et mavesaftresistent overtræk.

25

Eksempel 6

30

Kapsler til oral indgift

Hårde eller bløde gelatinekapsler med passende størrelse fyldes med hver 50 mg litiumarakidonat, 50 mg dokosaheksaenylalkohol (22:6n-3) og 220 mg triglycerider stammende fra natlysolie, og de forsynes om ønsket med et mavesaftresistent overtræk.

35

Eksempel 7

Opløsninger til parenteral indgift

Der fremstilles en opløsning ved at man opløser
5 g litium- γ -linolenat, alene eller sammen med 5 g li-
tiumarakidonat, litiumeicosapentaenoat eller litium-
dokosahexaenoat, i 500 ml fysiologisk saltopløsning el-
ler glukoseopløsning til intravenøs indgift. Li-(C₁₈₋₂₂
PUFA)-saltet eller -saltene kan hensigtsmæssigt fremstil-
10 les i hætteglas som hver indeholder 5 g af saltet, der
derefter kan opløses i sterilt vand og sættes den intra-
venøse opløsning. Præparater indeholdende det eller de
samme litiumsalte kan fremstilles til intramuskulær el-
15 ler subskutan injektion.

Eksempel 8

Opløsning til enteral eller rektal indgift

Der fremstilles en opløsning ved at man opløser
20 5 g litium- γ -linolenat (eller et andet Li-(C₁₈₋₂₂^{PUFA})-salt
eller en kombination af flere Li-(C₁₈₋₂₂^{PUFA})-salte) i
100 ml af en opløsning til enteral eller rektal indgift.

25 Eksempel 9

Emulsioner til parenteral indgift

Der fremstilles en emulsion ved at man emulgerer
ét rumfang af en oliefase indeholdende 5 g litiumeicosa-
30 pentaenoat og 5 g litium- γ -linolenat opløst i 100 g
majsolie med ti rumfang af en vandig fase indeholdende
en vandig opløsning af 1% lecitin og 2% glycerol.

Eksempel 10

Emulsioner til parenteral indgift

Der fremstilles en emulsion ved at man emulgerer
5 ét rumfang af en oliefase indeholdende 10 g litiumdihomo-
γ-linolenat og 5 g eicosapentaenylalkohol opløst i 100
g majsolie, med syv rumfang af en vandig fase indehol-
dende en vandig opløsning af 1,5% lecitin og 2% glyce-
rol.

10 Eicosapentaenylalkoholen kan om ønsket udskiftes
med γ-linolenylalkohol eller en hvilken som helst af de
andre alkoholanaloger til C₁₈₋₂₂ PUFA-syrerne. Tilsva-
rende kan der bruges andre Li-(C₁₈₋₂₂^{PUFA})-salte i ste-
det for litiumdihomo-γ-linolenat.

15

Eksempel 11

Tabletter til oral indgift

Der fremstilles tabletter på konventionel måde
20 ud fra litium-γ-linolenat, litiumarakidonat, litiumeico-
sapentaenoat eller et hvilket som helst andet Li-(C₁₈₋₂₂
PUFA)-salt i blanding med et fysiologisk acceptabelt
tabletterings-hjælpemiddel. Blandingen presses til dan-
nelse af tabletter der hver inderholder 500 mg af li-
25 tiumsaltet. Disse tabletter kan derefter om ønsket for-
synes med en belægning eller et overtræk som er resi-
stent mod mavesaft.

Eksempel 12

30

Præparat til oral indtagelse

Et morgenmads-kornprodukt til anvendelse som er-
næringssupplement indeholder følgende bestanddele i
hver portion på 30 g:

35

	Vitamin A	4000 ie (internationale enheder)
	Vitamin B ₁	1 mg
	Vitamin B ₂	1 mg
	Vitamin C	50 mg
5	Vitamin D	400 ie
	Kalciumkarbonat	5 mg
	Litiumeicosapentaenoat	20 mg
	Valset havre indtil	30 g

10 Eksempel 13

Multivitamin/mineral-tablet

Multi-vitamin/mineral-tabletter til daglig indtagelse indeholder hver følgende bestanddele:

15	Vitamin A	4000 ie
	Vitamin B ₁	1,5 mg
	Vitamin B ₂	1 mg
	Vitamin B ₆	1 mg
20	Vitamin B ₃	2 mg
	Vitamin C	40 mg
	Vitamin D	400 ie
	Vitamin E	4 mg
	Kalciumkarbonat	5 mg
25	Litium- γ -linolenat	50 mg
	Jern(II)-karbonat	10 mg
	Mangansulfat	1 mg
	Nikotinamid	15 mg
	Tabletgrundlag indtil	450 mg

30

Tabletkomponenterne sammenblandes og presses til dannelsen af bikonvekstabletter der derefter forsynes med en belægning på konventionel måde. Eventuelt kan litium- γ -linolenatet i forvejen belægges med et mavesaftresistent overtræk til forsinket frigivelse (fx et "Eudragit"[®] overtræk) eller det kan inkorporeres i matrix af et sådant belægningsmateriale, males til pulver og der-

35

efter inkorporeres i multi-vitamin/mineral-tabletten.

Eksempel 14

5 Opløsning til parenteral supplementsernæring

En opløsning til parenteral supplementsernæring fremstilles ved opløsning af 1 g litiumlinoleat i 500 ml vandig parenteral ernæringsopløsning. Den vandige ernæringsopløsning kan fx være "Vamin"[®] N eller "Vamin"[®] Glucose, eventuelt med "Ped-E1" i mængdeforholdet 13:1 rumfangsdele.

15 Eksempel 15

Ernæringsopløsning til parenteral anvendelse

Der fremstilles en opløsning analog med eksempel 14, men inkorporeringen er af 1 g litiumlinolat og 0,3 g litium- α -linolenat i stedet for 1 g litiumlinoleat.

Eksempel 16

Ernæringsopløsning til parenteral anvendelse

Der fremstilles en opløsning analogt med eksempel 14, men med inkorporering af 1 g litiumlinolat, 0,3 g litium- α -linolenat, 0,3 g litium- γ -linolenat og 0,3 g litiumeicosapentaenoat i stedet for 1 g litiumlinolat.

Eksempel 17

30 Emulsionsopløsninger til tilsætning til parenterale ernæringsvæsker

Der fremstilles opløsninger indeholdende:

35	(a)	litiumlinolat	1 g
		ætanol/0,9% s kogsaltopløsning (lige rumfangsdele)	10 ml

	(b)	litiumlinolat	1 g
		litium- α -linolenat	0,3 g
		ætanol/0,9% s kogsaltopløsning (lige rumfangsdele)	10 ml
5	(c)	litiumlinolat	1 g
		litium- α -linolenat	0,3 g
		litium- γ -linolenat	0,3 g
		litiumeicosapentaenoat	0,3 g
10		ætanol/0,9% s kogsaltopløsning (lige rumfangsdele)	10 ml

Disse opløsninger fyldes i et glas under aseptiske betingelser hvorefter glassene lukkes hermetisk. Indholdet af sådanne ampuller kan sættes til flasker på 15 100 ml eller 500 ml eller andre størrelser af vandige væsker til parenteral ernæring og som ikke allerede inderholder essentielle fedtsyrer.

I dette tilfælde kan man i stedet for de angivne Li-(C₁₈₋₂₂^{PUFA})-salte bruge andre litiumsalte, fx salte 20 af n-6 PUFA-syrer såsom litiumdihomo- γ -linolenat, litiumarakidonat, litiumadrenat eller litiumdokosapentaenoat (22:5n-6), og salte af n-3 PUFA-syrerne såsom litiumstearidonat, litium 20:4n-3, litiumdokosapentaenoat (22:5n-3) og litiumdokosahexaenoat (22:6n-3).

25

Eksempel 18

Opløsning til parenteral anvendelse

30 5 g litium- γ -linolenat eller litiumeicosapentaenoat (eller et andet Li-(C₁₈₋₂₂^{PUFA})-salt opløses i 500 ml fysiologisk kogsaltopløsning indeholdende 5% glukose, og opløsningen fyldes i flasker, kolber eller poser under aseptiske betingelser. Sådanne beholdere kan bruges til parenteral indgift, fx ved infundering, af 35 Li-(C₁₈₋₂₂^{PUFA})-saltene.

Eksempel 19
-----Injektionsopløsning

3 g litium- γ -linolenat (eller et andet Li-(C₁₈₋₂₂ PUFA)-salt) opløses i 10 ml af en blanding af lige store rumfangsdele ætanol og 0,9% s natriumkloridopløsning. Opløsningen fyldes i et hætteglas under sterile betingelser. Opløsningen kan bruges til indgift af Li-C₁₈₋₂₂ PUFA)-saltet ved sygdomsbehandling.

10 Eksempel 20
-----Opløselighed

Den ændring af opløseligheden af litium og af polyumættet fedtsyre, der opnås ved dannelse af Li-(C₁₈₋₂₂ PUFA)-saltene belyses ved følgende forsøg.

15 A. Ekvimolære mængder af litium- γ -linolenat (500 mg) og litiumklorid (128,4 mg) opløstes i portioner på 50 ml destilleret vand. Hver 50 ml vand indeholdt 11,4 mg litium. Hver af de vandige opløsninger blev derefter
20 rystet med 250 ml kloroform/metanol 2:1 (rumfang). Kloroform/metanol-fraktionen blev derefter fraskilt og inddampet til tørhed under en strøm af nitrogen. Den tørre ekstrakt fra kloroform/metanol-fasen blev vejet og litiumindholdet deri bestemtes ved flammefotometri. Litiumindholdet i den vandige fase blev også målt ved flammefotometri.
25

B. 1 g ren γ -linolensyre opløstes i 10 ml kloroform/metanol 2:1 (rumfang). Den resulterende opløsning blev
30 derefter rystet grundigt med 50 ml destilleret vand. Kloroform/metanol-fasen fraskiltes og inddampedes til tørhed i en nitrogenstrøm, og massen af den tørre ekstrakt blev bestemt ved vejning.

35 Disse forsøg blev gentaget fem gange og de grænser inden for hvilke resultaterne der befandt sig fremgår af nedenstående tabeller:

26

Tabel I

Procentmængde total litium i:

	<u>Vandig fase</u>	<u>Kloroform/metanol-fase</u>
Litiumklorid	95-91%	1-5%
5 Litium- γ -linolenat	11-17%	83-89%

Tabel II

Procentmængde total fedtsyre/
fedtsyresalt* i:

	<u>Vandig fase</u>	<u>Kloroform/metanol-fase</u>
10 γ -linolensyre	2-9%	91-98%
Litium- γ -linolenat	11-17%	83-89%

* taget som ækvivalent til procentmængden af litium

15 Disse resultater viser tydeligt at litium i form af γ -linolenatsaltet og γ -linolensyre i form af litium-saltet let bevæger sig mellem den vandige og lipofile fase, mens litium i form af kloridsaltet γ -linolensyre i form af den frie syre ikke har en sådan fri bevægelig-

20 hed.

25

30

35

P A T E N T K R A V

1. Litiumholdigt farmaceutisk præparat beregnet til oral indgift, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder et litiumsalt af en C_{18-22} polyumættet
5 fedtsyre med mindst to umættede kulstof-kulstofbindin-
ger, sammen med mindst én fysiologisk acceptabel
excipient eller bærer, hvor litiumsaltet er forsynet
med en mavesaftresistent frigivelsesforsinkende be-
lægning.
- 10 2. Litiumholdigt farmaceutisk præparat beregnet
til parenteral indgift, k e n d e t e g n e t ved, at
det indeholder et litiumsalt af en C_{18-22} polyumættet
fedtsyre med mindst to umættede kulstof-kulstofbindin-
ger, sammen med mindst én fysiologisk acceptabel
15 excipient eller bærer.
3. Præparat ifølge krav 1 eller 2, k e n d e -
t e g n e t ved, at litiumsaltet er i opløsning,
suspension eller emulsion i en fysiologisk acceptabel
steril væske.
- 20 4. Præparat ifølge krav 3, k e n d e t e g n e t
ved, at det har form af et præparat til parenteral
ernæring og indeholder mindst ét litiumsalt af en n-3
 C_{18-22} polyumættet fedtsyre og mindst ét litiumsalt af
en n-6 C_{18-22} polyumættet fedtsyre.
- 25 5. Præparat ifølge krav 3 eller 4 i form af en
ernæringsopløsning til parenteral indgift, k e n d e -
t e g n e t ved, at det indeholder nævnte litiumsalt
eller litiumsalte i vandig opløsning og mindst én
yderligere ernæringskomponent udvalgt blandt vitaminer,
30 essentielle mineraler og kaloriekilder.
6. Præparat ifølge et hvilket som helst af kravene
1-3, k e n d e t e g n e t ved, at det har form af et
ernærings supplement.

7. Præparat ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder et eller flere af de nævnte litiumsalte sammen med fire eller flere vitaminer eller mineraler udvalgt blandt vitaminerne A, B₁, B₂, B₃, B₆, 5 B₁₂, C, D og E og fysiologisk tolerable forbindelser af kalcium, kobber, zink, mangan og jern.

8. Præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 2-7, k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter et bæremateriale i form af et lipid eller et lipid-op-10 løsningsmiddel.

9. Anvendelse af et litiumsalt af en C₁₈₋₂₂ polyumættet fedtsyre til fremstilling af et farmaceutisk præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 1-8.