



(12) **Øversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2108366 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 31/122 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Øversettelse publisert	2012.02.27
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet:	2011.10.19
(86)	Europeisk søknadsnr:	08007069.1
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.04.09
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2009.10.14
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Santhera Pharmaceuticals (Schweiz) AG, Hammerstrasse 49, 4410 Liestal, Sveits
(72)	Oppfinner	Buyse, Gunnar, Vaaltweg 43b, 3020 Hevent, Belgia Meier, Thomas, Wintergasse 10, 4056 Basel, Sveits
(74)	Fullmektig	Håmsø Patentbyrå ANS, Postboks 171, 4302 SANDNES, Norge

(54)	Benevnelse	Quinonderivat 2,3-dimetoksy-5-metyl-6-(10-hydroksydecyl)-2,4-benzoquinon for behandling av respiratorisk sykdom ved muskulær dystrofi
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-2006/100017 B1

QUINONDERIVAT 2,3-DIMETOKSY-5-METYL-6-(10-HYDROKSYDECYL)-2,4-BENZOQUINON FOR BEHANDLINGEN AV RESPIRATORISK SYKDOM VED MUSKULÆR DYSTROFI

Foreliggende oppfinnelse angår 2,3-dimetoksy-5-metyl-6-(10-hydroksydecyl)-1,4-benzoquinon (idebenon) for terapi og/eller prevensjon av respiratorisk sykdom assosiert med visse former av muskulær dystrofi.

Oppfinnelsens bakgrunn

Duchenne muskulær dystrofi (DMD) er en recessivt arvelig, progressiv form av muskelsvinnsykdom som påvirker ~ 1 av 3 000 gutter. De rapporterte tilfeller er 25/100 000 fødte gutter på global basis. De første tegn på sykdommen blir synlige når gutter begynner å gå. Muskelsvinn inntreffer initialt i proksimale og senere i distale muskelgrupper og fører til tap av ambulering hos tenåringspasienter. Mutasjoner i dystrofingenet og fravær av dystrofinprotein fører til slutt til død hos DMD-pasienter i tidlig voksen alder, hovedsakelig på grunn av respiratorisk eller kardial svikt. Kliniske mål for å forbedre livskvaliteten omfatter ortopedisk kirurgi og nattetidsventilering. Becker muskulær dystrofi (BMD) forårsakes av forskjellige mutasjoner av det samme dystrofingenet, men har et mildere klinisk forløp og pasientene har en forlenget levetidsforventning sammenliknet med DMD-pasienter. Cellulære prosesser som ligger under DMD-assosiert muskelsvinn, inkluderer tap av skjelettmuskelfibere og ledsagende invasjon av konnektivt og adipøst vev. Progressive svekkelser når det gjelder skjelettmuskulaturen, kardial involvering og respiratorisk utilstrekkelighet fører til tidlig morbiditet og mortalitet hos DMD/BMD-pasienter.

Både DMD og BMD forårsakes av mutasjoner i det dystrofine genet. Dystrofingenet består av 2 700 kbp og er lokalisert på X-kromosomet (Xp21.2, genbankaksessnummer: M18533). Det 14 kbp lange mRNA-transkript er uttrykt predominant i skjelett-, kardial- og glattmuskel og i begrenset grad i hjernen. Det mature dystrofinproteinet har en molekylvekt på ~ 427 kDa og hører til spektrinsuperfamilien av proteiner (Brown S.C., Lucy J.A. (utg.), "Dystrophin", Cambridge University Press, 1997). Mens

den underliggende mutasjon i DMD fører til mangel på dystrofinprotein, er den mildere BMD-fenotype en konsekvens av mutasjoner som fører til ekspresjonen av unormale og ofte trunkerte former av proteinet med restfunksjonalitet.

Den N-terminale del av dystrofin binder til aktinfilamenter av cytoskjelettet mens domener i den C-terminale del av dystrofinmolekylet binder til membranassosiert β -dystroglykan. Derfor tjener dystrofin som et molekylært forbindelsesledd mellom cytoskjelettet og muskelcellemembranen og indirekte, via det såkalte dystrofin-assosierte proteinkompleks (DAPC), også til den ekstracellulære matriks. Kjente bindingspartnere for dystrofin inkluderer også syntrofin, dystrobrevin, den neuronale type nitrogenoksidsyntase-(nNOS-) og sarkoglykan-sarkospan-(SS-)komplekset. Disse proteininteraksjoner som involverer både det karboksy- og aminoterminalområdet av dystrofinprotein, antas å bidra til den mekaniske stabilitet av muskelcellemembraner under sykler av kontraksjon og relaksasjon. Dystrofin er også viktig for sammensetningen eller integriteten av DAPC-komplekset som sådan, slik det er påvist at i de dystrofinmanglende muskelceller hos DMD-pasienter blir mange komponenter av DAPC-komplekset redusert eller er fraværende i sarkolemma. Fraværet av funksjonelt dystrofinprotein fører til brudd i den mekaniske forbindelse mellom aktincytoskjelett og muskelcellesarkolemma, noe som i sin tur fører til forringelse av myotuber og muskelsvekkelse (Brown S.C., Lucy J.A. (utg.), "Dystrophin", Cambridge University Press, 1997).

Hos dystrofinmanglende DMD-pasienter skyldes respiratorisk sykdom en svekkelse av respiratoriske muskler som fører til et progressivt, restriktivt, pulmonært syndrom som blir åpenbare i den første del av livets andre tiår, og som resulterer i respiratorisk utilstrekkelighet og livstruende pulmonærinfeksjoner under livets andre eller tredje tiår (McDonald CM, Abresch RT, Carter GT, Fowler WM, Johnson ER, Kilmer DD, Sigford BJ. *Am J Phys Med Rehabil* 1995;74 (Suppl): s.70-92). Hos DMD-pasienter er progressiv, respiratorisk muskelsvekkelse hovedfaktoren når det gjelder utvikling av respiratorisk utilstrekkelighet. Således er redusert, maksimalt luftveistrykk påvist å være det første tegn til dysfunksjon og kommer foran restriktive lungevolumforandringer (Hahn A, Bach JR, Delaubier A, Renardel-Irani A, Guillou C, Rideau Y. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78:1-6; McDonald CM, Abresch RT, Carter GT, Fowler WM, Johnson ER, Kilmer DD, Sigford BJ. *Am J Phys Med Rehabil* 1995;74 (Suppl):s. 70-92).

Respiratorisk utilstrekkelighet forbundet med DMD og BMD blir i dag behandlet kun symptomatisk eller supportivt ved luftveiklaring, respiratorisk muskeltrening, ikke-invasiv, nokturnal ventilasjon, dagtids ikke-invasiv ventilering og kontinuerlig, invasiv

ventilering slik dette anbefales av "American Thoracic Society". Spinal kirurgi i kombinasjon med nokturnal ventilering forbedrer den midlere overlevelse til 30 år.

Farmakologisk intervensjon for behandlingen av DMD-assosiert muskelsvinn er i dag begrenset til bruken av glukokortikoider som prednison eller deflazacort. Konklusjoner for en nylig oversikt av tilgjengelige bevis på kortikosteroider ved DMD var som følger:

5 prednison (0,75 mg/kg dag) eller deflazacort (0,9 mg/kg dag) som bør gis som behandling, fordeler og bivirkninger må registreres, og behandlingstilbudet med kortikosteroider må inkludere en balansert diskusjon av potensielle risiki. Ikke desto mindre gjenstår viktige spørsmål eller tema som når man skal starte kortikosteroid-

10 behandlingen, og frykten for vesentlige, langtids bivirkninger.

WO 2006/100017 beskriver bruken av idebenon ved terapi eller prevensjon av svekkelse og tap av skjelettmuskelvev eller kardiomyopati assosiert med en muskulær dystrofi, men sier intet når det gjelder bruken for respiratorisk sykdom ved muskulær dystrofi.

15 Som en oppsummering og på tross av de nyere fremskritt når det gjelder å håndtere respiratorisk utilstrekkelighet ved DMD, respiratoriske komplikasjoner og respiratorisk svikt, er disse en predominant årsak til død ved DMD. I henhold til dette er det et sterkt behov på området for å tilveiebringe ytterligere midler for terapi eller bedre prevensjon av respiratorisk svekkelse og utilstrekkelighet ved muskulære dystrofier

20 forårsaket av dystrofindefektivitet (Duchenne Muscular Dystrophy and Becker Muscular Dystrophy). Nevnte formål oppnås ved å tilveiebringe idebenon for å fremstille et medikament for terapi og/eller prevensjon av respiratorisk sykdom og utilstrekkelighet assosiert med DMD og BMD.

Beskrivelse av oppfinnelsen

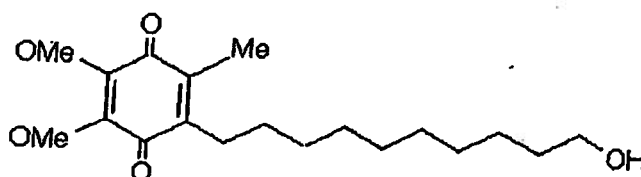
25 Foreliggende oppfinnelse angår idebenon (2,3-dimetoksy-5-metyl-6-(10-hydroksydecyl)-1,4-benzoquinon) for profylakse og/eller terapi av respiratorisk sykdom (respiratorisk svekkelse og/eller utilstrekkelighet) ved en muskulær dystrofi, særlig Duchenne muskulær dystrofi (DMD) og Becker muskulær dystrofi (BMD). Dette er overraskende fordi det ikke er rapportert før at idebenon kan lindre respiratorisk svekkelse

30 eller utilstrekkelighet ved noen eventuell neuromuskulær sykdom.

Idebenon er en syntetisk analog av koenzym Q10 (CoQ10), den vitale cellemembran-antioksidant og en vesentlig bestanddel av den adenosin-trifosfat (ATP)-produserende, mitokondriale elektrontransportkjede (ETC). Idebenon har evnen til å operere under lavoksygenspenningssituasjoner. På grunn av evnen til å inhibere lipidperoksidering

beskytter idebenon cellemembraner og mitokondrier fra oksidativ skade (Zs.-Nagy I (1990) Chemistry, toxicology, pharmacology and pharmacokinetics of idebenone: a review. Arch. Gerontol. Geriatr. 11:177-186). Dens antioksidantegenskaper beskytter mot cerebral iskemi og nerveskade i sentralnervesystemet. Idebenon interagerer også med ETC, bevarer ATP-dannelsen i iskemiske tilstander. Denne forbindelse er allerede benyttet som et nootropisk medikament og er også påvist å stimulere nervevekstfaktor, et karakteristikum som kan være viktig ved behandling av Alzheimers sykdom og andre neurodegenerative sykdommer. Idebenon er beskrevet i beskrivelsen til den japanske, granskede patentsøknad nr. 3134/1987 i navnet Takeda Chemical Industries, Ltd. I tillegg er det påvist at idebenon kan anvendes ved behandling av sykdommer assosiert med jernoverlast, særlig Friedreich ataksi (US 6 133 322).

Idebenon har den følgende formel



2,3-dimetoksy-5-metyl-6-(10-hydroksydecyl)-1,4-benzoquinon, idebenon

Idebenon administreres fortrinnsvis i doser i området 5 mg/kg/dag til 60 mg/kg/dag, helst i området 5 mg/kg/dag til 40 mg/kg/dag og aller helst i området 10 mg/kg/dag til 30 mg/kg/dag.

Videre blir idebenon fortrinnsvis administrert minst en gang og spesielt flere ganger daglig, særlig i minst 3 måneder, spesielt minst 6 måneder, helst 6 måneder til 12 måneder, for å observere den første forbedring av muskelkraft- og forbedret hjertefunksjon og normalisert hjerteanatomi. For opprettholdelse av den terapeutiske virkning anbefales forlenget behandling og fortrinnsvis skjer dette hele livet.

Foretrukne måter for administrering er oral, i.p., i.v., i.m., i.c., parenteral, intranasal, transdermal og oromukosal, hvor oral og oromukosal administrering er de mest foretrukne administreringsmåter.

Enhver egnet administreringsvei kan benyttes for å gi et pattedyr og særlig et menneske en effektiv dose av idebenon. Ytterligere måter for administrering inkluderer rektal, topisk, okkulær, pulmonær eller nasal administrering. Doseringsformene inkluderer for eksempel tabletter, trokeer, dispersjoner, suspensjoner, oppløsninger, kapsler, kremer, salver og aerosoler, hvor tabletter er foretrukket.

Andre foretrukne doseringsformer er såkalte "wafere", definert som hurtig disintegrende oralfilmformprodukter for avleveringen av idebenon, eller oralt disintegrerende tabletter (OCT'er) inneholdende idebenon.

Den effektive dosering av den aktive bestanddel som benyttes kan variere avhengig av de spesielle forbindelsene som benyttes, administreringsmåte, tilstanden som behandles og alvoret av den tilstanden som behandles. Slik dosering kan sikres lett av fagmannen på området der en foretrukket dosering er nevnt ovenfor. Idebenon som benyttes innen foreliggende oppfinnelses kontekst formuleres fortrinnsvis til en doseringsform før administrering. I henhold til dette kan idebenon kombineres med en hvilken som helst egnet, farmasøytisk bærer. De farmasøytiske preparatene for bruk i henhold til oppfinnelsen kan fremstilles ved vanlige prosedyrer ved bruk av kjente og lett tilgjengelige bestanddeler. Ved fremstilling av formuleringene blir idebenon vanligvis blandet med en bærer eller fortynnet med en bærer eller innelukket med en bærer som kan foreligge i form av en kapsel, cachet, et papir eller en annen beholder.

Når en bærer tjener som fortynner, kan det være et fast, halvfast eller flytende materiale som virker som vehikkel, eksipient eller et medium for den aktive bestanddel. Preparatene kan foreligge i form av tabletter, piller, pulvere, pastiller, cachets, eliksirer, suspensjoner, emulsjoner, oppløsninger, siruper, aerosoler (som et faststoff eller i et flytende medium), myk- og hardgelatinkapsler, suppositorier, sterile, injiserbare oppløsninger, sterilt pakkepulvere, orale disintegrerende tabletter og orale wafere.

Enkelte eksempler på egnede bærere, eksipienter og diluenter inkluderer laktose, dekstrose, sukrose, sorbitol, mannitol, stivelser, gummiakasia, kalsiumfosfat, alginater, tragakant, gelatin, kalsiumsilikat, mikrokrySTALLINSK cellulose, polyvinylpyrrolidon, cellulose, vannsirup, metylcellulose, metyl- og propylhydroksybenzoater, talkum, magnesiumstearat og mineralolje. Formuleringene kan i tillegg inkludere smøremidler, fuktemidler, emulgatorer og suspenderingsmidler, preserveringsmidler, søtnings- og/eller smaksstoffer. Preparatene ifølge oppfinnelsen kan formuleres for å gi en hurtig, utsatt eller forsinket frigivning av den aktive bestanddel etter administrering til pasienten.

Idebenon er toksisk sikkert, noe som betyr at den kan benyttes som et farmasøytisk aktivt middel i et medikament.

Idebenon kan kombineres med drøyemidler, fyllstoffer, oppløsningsmidler, diluenter, fargestoffer og/eller bindemidler. Valget av hjelpestoffer så vel som mengdene av disse for anvendelse avhenger av hvorvidt det medisinske medikament skal administreres oralt, via den orale mukosa, intravenøst, intraperitonealt, intradermalt, intra-

muskulært, intranasalt, bukkalt eller topisk. For oral anvendelse foreligger egnede preparater i form av tabletter, sukkerbelagte piller, kapsler, granulære pulvere, dråper, safter og siruper, mens for parenterale, topiske eller inhalative applikasjonsformer benyttes oppløsninger, suspensjoner, lett rekonstituerbare tørrpreparater så vel som former for spray. Idebenon kan administreres i en forsinket frigivningssubstans, i oppløst form eller i et plaster, eventuelt med tilsetning av midler som fremmer hudpenetrering, og er egnet som perkutane applikeringspreparater. Former for preparater som kan benyttes oralt eller perkutant, kan gi en forsinket frigivning av forbindelsene. Idebenonformuleringer er for eksempel beskrevet i diverse patenter som WO 99/07355, JP11116470 og WO 2008/019769.

Foretrukne formuleringer for bruk ifølge oppfinnelsen inneholder 45 mg, 60 mg eller 150 mg idebenon i en filmbelagt tablett inneholdende laktose, cellulose, kroskarmellosenatrium, PVP (Plasdone® K25), magnesiumstearat veg. og kolloidsilisiumdioksid.

Andre foretrukne formuleringer er idebenonholdige wafere som er definert som hurtige disintegrerende oralfilmformprodukter for avlevering av idebenon eller oralt disintegrerende tablett (ODT) inneholdende idebenon.

I en ytterligere foretrukket utførelsesform kan idebenon administreres i kombinasjon med et andre, terapeutisk middel der nevnte andre, terapeutiske middel fortrinnsvis er valgt blant glukokortikosteroider som 6a-metylprednisolon-21 natriumsuksinat (solu-medrol®) eller deflazacort (calcort®) som rutinemessig benyttes hos DMD-pasienter for behandling av inflammasjon og muskelsvinn. På samme måte kan idebenon administreres i kombinasjon med et hvilket som helst medikament som benyttes hos DMD-pasienter for å behandle DMD-assosiert kardiomyopati som ACE-inhibitorer, β -blokkere og diuretika.

Idebenon og den ytterligere, aktive bestanddel kan benyttes samtidig, separat eller sekvensielt for å behandle eller forhindre sykdomssymptomene. De to aktive bestanddeler kan tilveiebringes i en enkelt doseringsform eller en separat formulering der hver formulering inneholder minst en av de to aktive midler. De følgende eksempler skal illustrere oppfinnelsen ytterligere.

Eksempel 1

Effektiviteten for idebenon på respiratoriske parametere ved Duchenne muskulær dystrofi-(DMD-)pasienter ble bedømt i en dobbeltblind-placebo-kontrollert-randomisert parallellgruppe, klinisk prøve ble gjennomført i et enkelt, klinisk senter. DMD-pasienter i alderen 8 til 16 år ble behandlet med idebenon eller placebo i en periode på 52 uker.

Etter at skriftlig informasjon ble godkjent hos pasientene og pasientenes foreldre/formyndere, ble pasienter som tilfredsstilte protokollkravene og kriteriene, innrullert ved studiesenteret og randomisert til daglig behandling av idebenon (150 mg, 3 x daglig, totalt daglig dose 450 mg) eller placebo (3x daglig). Effektiviteten ble bedømt ved bunnlinjen og etter uke 26 og 52.

Til sammen 21 pasienter ble innrullert. 13 pasienter ble randomisert ved behandling med idebenon og 8 randomisert til behandling med placebo.

Inkluderings- og ekskluderingskriterier ble bedømt ved Screening og bekreftet ved Besøk 1 (bunnlinjevisitten), før den første administrering av studiemedikeringen. De følgende inkluderings- og ekskluderingskriterier ble benyttet for å avgjøre godtakbarheten for en pasient til eventuell innrulling i studien.

Inkluderingskriteriene var:

- pasienter med alder 8-16 år på innrullingstidspunktet
- hankjønn
- nærvær av kardial involvering/dysfunksjon, definert som unormal topp systolisk belastning i den venstre ventrikel (LV) inferolaterale vegg
- bekreftet diagnose av DMD (utenfor dystrofingendelelesjon OR fraværende/<5 % dystrofinprotein på muskelbiopsi; klinisk bilde konsistent for typisk DMD)
- hvis, ved kronisk glukokortikosteroidbehandling (deflazacort, prednison) for DMD (eller enhver annen sykdom) (det vil si konkomitant medikering): dosering må være stabil (uendret) 6 måneder før inkludering
- hvis, ved kronisk medikering for DMD assosiert kardiomyopati (β-blokker, diuretika): doseringen må være stabil (uendret) 3 måneder før inkludering
- evnen til å tilveiebringe reproducerbar repetisjon QMT øvre lembedømmelse innen 15 % av den første bedømmelsesverdi (på besøk 1/dag 1 versus bedømmelsesbesøket)

Ekskluderingskriteriene var:

- symptomatisk kardiomyopati eller hjertesvikt
- asymptomisk, men alvorlig kardial dysfunksjon på bunnlinje (Screening) evaluering:
fraksjonell forkortelse (FS) < 20 % og/eller ejeksjonsfraksjon (EF) < 40 %
- bruk av angiotensinkonverterende enzym (ACE) inhibitorer
- tidligere historie med ventrikulære arytmier (andre enn isolert, ventrikulær ekstrasystol); ventrikulære arytmier presentert ved Screening
- tidligere (6 måneder eller mindre) deltakelse i andre eventuelle terapeutiske

prøver på DMD

- anvendelse av koenzymQ10, idebenon, kreatin, glutamin, oksatomid, eller eventuelle herbale medisiner de siste 6 måneder
- historie med signifikant, konkomitant sykdom eller signifikant forringelse av renal eller hepatisk funksjon (serumkreatinin og GGT større enn 1,5 ganger den øvre grense for alder og kjønn)
- kjent, individuell hypersensitivitet mot idebenon

De følgende pasientelimineringskriterier ble definert:

- bruk av ethvert investigasjonelt medikament annet enn studiemedikeringen under studieperioden
- administrering av ACE inhibitorer
- progressiv kardiomyopati under prøven der pasienten utvikler symptomatisk hjertesvikt
- progressiv kardiomyopati under prøven, pasientasymptomatisk, men signifikant reduksjon av fraksjonell forkortelse (FS) til $< 20\%$, eller ejeksjonsfraksjon (EF) til $< 40\%$

Idebenon ble formulert som en rund, bikonvekstformet, filmbelagt, oransje tablett med 10 mm diameter inneholdende 150 mg idebenon og laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, kroskarmellosenatrium, Povidone (Plasdone® K25), magnesiumstearat og silisiumdioksid som eksipienter. Tabletten fremstilles ved en våt granuleringsprosess gjennomført med en høyskjærgranulator fulgt av komprimering på en roterende tabletteringsmaskin og filmbelegning av kjernene i en perforert pannebelegger. Sammensetningen for placeboet er basert på sammensetningen av den 150 mg filmbelagte tablett. Medikamentsubstansen og eksipientene er erstattet med en blanding av laktosemonohydrat og mikrokrystallinsk cellulose. Preparatet for belegget forble konstant. Placebotabletter fremstilles ved direkte kompresjon etter filmbelegning.

Både idebenon (150 mg) og den tilsvarende placebo ble administrert som en oral tablett. Pasienter skal ta 1 tablett 3 ganger daglig med måltider i 12 måneder (52 uker).

Pulmonær funksjonstesting ble gjennomført ved en klinisk evaluator (terapeut) med lang erfaring ved bedømmelse av barn med neuromuskulære sykdommer, ved bruk av utstyr og metoder ifølge gjeldende teknologi. Testingen skjedde mens pasienten satt, med en standardisert testmodus. Lungevolumer (FVC, FEV1) ble målt ved bruk av et håndholdt Koko spirometer (PDS Instrumentation, Louisville, USA).

Maksimale inspiratoriske (MIP) og ekspiratoriske (MEP) trykk ble målt ved bruk av et Magnehelic® manometer (Dwyer Instrument, Michigan City Ind, USA) forbundet med et munnstykke. Ekspiratorisk toppstrøm-(PEF-)målinger ble gjennomført ved bruk av et bærbart toppstrømningsmeter (Mini-Wright toppstrømmeter, Clement Clarke International). For alle parametere ble de høyeste verdier fra tre etter hverandre følgende prøver benyttet i overensstemmelse med kriterier som publisert av American Thoracic Society (ATS) (American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;152:1107-1136).

Pulmonær funksjonstesting inkluderte de følgende parametere:

- Tvungen vitalkapasitet (FVC) [L]
- Prediktert, tvungen vital kapasitet %
- Tvunget ekspiratorisk volum i 1 sekund (FEV1) [L]
- FEV1 (prediktert %)
- Toppekspiratorisk strøm (PEF) [L/min]
- Toppekspiratorisk strøm (prediktert %)
- Maksimalt inspiratorisk trykk (MIP) [cmH₂O]
- Maksimalt inspiratorisk trykk (prediktert %)

For toppekspiratorisk strømkonvertering fra målte verdier (i liter) til "prediktert" benyttet man den følgende likning:

$$\text{"toppekspiratorisk strøm} - 422,8 + 5,288 \times \text{høyde}"$$

[høyde i cm]

i henhold til tidligere publikasjoner (Godfrey S et al. (1970) Lung volumes and airway resistance in normal children aged 5 to 18 years. *Br J Dis Chest*; 64(1):15-24; Quanjer PH, et al. (1989) Compilation of reference values for lung function measurements in children. *Eur Respir J Suppl* 4: s. 184-261:

For maksimalt inspiratorisk trykk-(MIP-)konvertering fra målte verdier (i cm H₂O) til "prediktert %" benyttet man den følgende likning:

$$\text{"MIP} - 27,020 - (4,132 \times \text{alder}) - (0,003 \times \text{høyde} \times \text{vekt})"$$

[alder: år; høyde: cm kroppsvekt; vekt: kg]

i henhold til tidligere publikasjoner (Domènech-Clar R, et al. (2003) Maximal static respiratory pressures in children and adolescents. *Pediatr Pulmonol.* 35(2):126-32).

Effektiviteten for idebenon ble bestemt for parametrene som angitt ovenfor som for-

andringer mellom bunnlinje og behandlingsslutt (ved uke 52), og sammenlikninger ble foretatt mellom idebenonbehandlede og placebobehandlede individer.

Den ovenfor beskrevne, kliniske testing tillater å registrere enhver forbedring når det gjelder respiratoriske parametere ved DMD-pasienter som resultat av idebenonbe-

5 handlingen.

Eksempel 2

Idebenon forbedrer funksjonelle, respiratoriske parametere hos pasienter med DMD.

For å bedømme effektiviteten for idebenon for å forbedre tidlige tegn på respiratorisk utilstrekkelighet ved DMD, ble forandringer i toppekspiratorisk strøm (PEF) og maksimalt inspiratorisk trykk (MIP) mellom bunnlinjen og uke 52 (behandlingsslutt) be-

10 stemt, og forandringene for idebenon- og placebogruppene ble sammenliknet. Som vist i tabell 1 var pasienter på idebenon overraskende forbedret for begge parametere. Spesielt var, for pasienter på idebenon, den toppekspiratoriske strøm høyere ved uke 52 sammenliknet med bunnlinjen (noe som antyder forbedring av respiratorisk funk-

15 sjon) mens den toppekspiratoriske strøm for pasienter på placebo sank i løpet av studieperioden (noe som antyder en forverring av den respiratoriske funksjon). Forskjellen for forandringen mellom bunnlinje og uke 52 mellom idebenon- og placebogruppene var statistisk signifikant.

Tabell 1 _____ Effektivitet for idebon sammenlignet med placebo for respiratorisk funksjon hos DMD-pasienter

Data representerer verdier ved bunnlinjen og behandlingsslutt (uke 52) så vel som sammenligningen for forandringen mellom bunnlinje og uke 52 for idebenon- og placebobehandlede pasienter

Respiratoriske parametere	Bunnlinje (BL)		Uke 52		Forandring Uke 52 - BL		p-verdi
	Placebo N=8	Idebenon N=13	Placebo N=8	Idebenon N=13	Placebo N=8	*Idebenon N=13	
FVC [L]	1,93±0,38	2,19±0,58	2,08±0,59	2,33±0,67	0,15±0,29	0,14±0,31	0,471
FVC [prediktert %]	80,6±28,87	76,5±25,58	82,6 ±37,11	75,3 ±24,79	2,0±11,0	-1,2±6,4	0,793
FEV1 [L]	1,70±0,39	1,97±0,59	1,81±0,52	2,08±0,71	0,10±0,27	0,11±0,37	0,484
FEV [prediktert %]	81,9±29,68	76,5±23,94	81,5±35,80	74,5±23,88	-0,4±9,2	-2,0±9,2	0,651
Ekspiratorisk toppstrøm [l/min]	243,8±73,7	261,5±93,9	230,0±67,8	292,3±90,6	-13,8±51,0	30,8±54,4	0,039
Ekspiratorisk toppstrøm [prediktert %]	74,8±26,49	74,1±26,75	66,3±25,38	76,9±20,13	-8,5±13,8	2,8±13,8	0,042
MIP [L]	-39,4±16,57	-40,0±16,58	-41,9±15,34	-47,3±14,09	-2,5±6,6	-7,33±13,0	0,173
MIP [prediktert %]	45,0±18,69	39,2±15,89	44,3±16,66	44,1±13,38	-0,8±7,3	4,8±13,0	0,142

Data uttrykt som middel ± standardavvik

FCV (tvungen, vital kapasitet); FEV1 (tvungent, ekspiratorisk volum 1 sekund); MIP (maksimalt, inspiratorisk trykk)

p-verdi: for sammenligning mellom idebenon- placebogrupper (ensidig test)

n. antall individer

Den samme overraskende forbedring av idebenon var detekterbar for forandringen mellom bunnlinje og uke 52 i "toppekspiratorisk strøm uttrykt som prosentandelen av den predikterte verdi". Forskjellen i forandring av denne parameter for idebenongruppen var statistisk forskjellig fra placebogruppen.

- 5 I tillegg og for pasienter på idebenon øket det maksimale, inspiratoriske trykk (MIP) (uttrykt som et heller negativt tall) i løpet av de 52 ukers behandling som indikerte at idebenonbehandlede DMD-pasienter utøver en større inspiratorisk kraft. Denne forandring var klart forskjellig fra placebo (tabell 1). Når MIP ble uttrykt som prosent av den predikterte verdi, økte pasienter på idebenon med $4,8 \pm 13,0$ % mens pasienter
 10 på placebo sank med $-0,8 \pm 7,3$ %, noe som klart antyder det terapeutiske potensialet for idebenon på funksjonelle, respiratoriske parametere.

- Forandringer i FVC, FVC prediktert %, FEV1 og FEV1 prediktert % i forbindelse med idebenonbehandling var ikke forskjellig fra placebobehandlingen. Således var, ved bunnlinjen i begge grupper, disse parametere (restriktive lungevolumer) klart mindre
 15 påvirket enn toppstrøm- og luftveistrykk. Dette er konsistent med tidligere rapporter som viste at under DMD-sykdom inntreffer forandringer i lungevolumer senere enn forandringer i mer direkte målinger av redusert respiratorisk styrke (Hahn A, Bach JR, Delaubier A, Renardel-Irani A, Guillou C, Rideau Y. Arch Phys Med Rehabil 1997;78:1-6; McDonald CM, Abresch RT, Carter GT, Fowler WM, Johnson ER, Kilmer DD, Sigford
 20 BJ. Am J Phys Med Rehabil 1995;74 (Suppl):s. 70-92).

P a t e n t k r a v

1. Idebenon for bruk ved profylakse og/eller terapi av respiratorisk svekkelse og/eller utilstrekkelighet ved muskulær dystrofi.
- 5 2. Idebenon for anvendelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den muskulære dystrofi er Duchenne muskulær dystrofi (DMD).
3. Idebenon for anvendelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den muskulære dystrofi er Becker muskulær dystrofi.
- 10 4. Idebenon for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at idebenonet administreres i en dose fra 5 mg/kg/dag til 60 mg/kg/dag.
5. Idebenon for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at idebenon administreres en eller flere ganger daglig i løpet av minst 3 måneder.
- 15 6. Idebenon for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, k a r a k t e r i s e r t v e d at administreringsmåten for idebenon er valgt blant oral, i.p., i.v., i.m., i.c., parenteral, intranasal, transdermal eller via den orale mukosa.
- 20 7. Idebenon for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, k a r a k t e r i s e r t v e d at idebenon administreres i form av en tablett.
8. Idebenon for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, k a r a k t e r i s e r t v e d at idebenon administreres som en oral wafer, et hurtig disintegrerende oralfilmformprodukt for avleveringen av farmasøytiske bestanddeler, eller via oralt disintegrerende tablett.
- 25 9. Idebenon for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, k a r a k t e r i s e r t v e d at idebenon administreres i kombinasjon med et andre, terapeutisk middel, fortrinnsvis valgt blant glukokortikosteroider og blant terapeutiske midler for behandling av DMD-assosiert kardiomyopati.

10. Idebenon for anvendelse ifølge krav 9, k a r a k t e r i s e r t v e d at glukokortikosteroidene er valgt blant 6 α -metylprednisolon-21 natriumsuk-sinat og deflazacort.
- 5 11. Idebenon for anvendelse ifølge krav 9, k a r a k t e r i s e r t v e d at de terapeutiske midlene for behandling av DMD-assosiert kardiomyopati er valgt blant ACE-inhibitorer, β -blokkere og diuretika.