



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 22 033 T2 2006.03.30**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 185 268 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 22 033.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB00/02234**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 940 504.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/74680**

(86) PCT-Anmeldetag: **08.06.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **14.12.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **13.03.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **17.08.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **30.03.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/4458** (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

9913458 09.06.1999 GB

(73) Patentinhaber:

**Celltech Pharma Europe Ltd., Slough, Berkshire,
GB**

(74) Vertreter:

**Barz, P., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 80803
München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

Davidson, Elizabeth Janina, Berks, GB

(54) Bezeichnung: **THERAPEUTISCHE VERWENDUNG VON D-THREO-METHYLPHENIDATE ZUR BEHANDLUNG
VON AUFMERKSAMKEITSMANGEL-HYPERAKTIVITÄTSSTÖRUNGEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Diese Erfindung betrifft die therapeutische Verwendung von d-threo-Methylphenidat.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Bis heute hat die Literatur angegeben, dass die pharmakologische Wirkung von d,l-threo-Methylphenidat (d,l-MPH; erhältlich als Ritalin®) bei der Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHD) die Eigenschaft des d-Enantiomers (d-MPH) ist, da keine Wirkung seitens des l-Enantiomers (l-MPH) nachgewiesen worden ist; siehe Patrick (1987) und Srinivas (1992). Es wurde auch gefunden, dass nach oraler Verabreichung das l-Enantiomer bevorzugt metabolisiert wird, so dass im Allgemeinen gefunden wird, dass die Plasmaspiegel des d-Enantiomers höher sind als jene des l-Enantiomers, und sehr wenig l-MPH in den Kreislauf eintritt oder für das Gehirn verfügbar wird; siehe Aoyama et al., Eur. J. Clin. Pharmacol. 44:79-84 (1993) und Hubbard, J. Pharm. Sci. 78:944-7 (1989).

[0003] Die intravenöse Verabreichung von d,l-MPH hat für etwa 1,5 Stunden nach der Verabreichung ähnliche Plasmaspiegel der zwei Enantiomere gezeigt, wonach die Spiegel voneinander abweichen (Srinivas, 1993). Ding et al., Psychopharmacology 131:71-78 (1997), zeigen, dass l-MPH nach intravenöser Verabreichung im Gehirn nachgewiesen wird.

[0004] Ding et al., oben, schlagen auch (wie oben angedeutet) vor, dass die hauptsächliche pharmakologische Aktivität von racemischem Methylphenidat auf der d-MPH-Einheit beruht. l-MPH erscheint in Verhaltensmodellen relativ inaktiv; siehe Eckermann et al., Pharmacol. Biochem. Behav. 40:875-880 (1991).

[0005] Barnes et al., Eur. J. Pharmacol. 218:15-25 (1992), berichten, dass Enantiomere von Zacoprid mit PCPA wechselwirken, was das Nager-Aversionsverhalten modifiziert, und es wurde gefunden, dass das weniger aktive Enantiomer die Aktivität des aktiveren antagonisiert.

[0006] Etwa ein Drittel der Kinder mit ADHD sprechen klinisch nicht auf d,l-MPH an. Jonkmann et al., Psychiatry Research 78:115-8 (1998), schlugen vor, dass metabolische Unterschiede für das fehlende Ansprechen verantwortlich sein könnten und fanden, dass nicht ansprechende Kinder höhere Plasmaspiegel von beiden Enantiomeren aufwiesen als ansprechende Kinder.

Zusammenfassung der Erfindung

[0007] Die vorliegende Erfindung beruht auf einem neuen Nachweis (der nachstehend dargelegt wird), dass d-MPH verwendet werden kann, um nicht auf racemisches MPH ansprechende Personen zu behandeln.

[0008] Zuerst wurde überraschend gefunden, dass l-MPH eine pharmakologische Aktivität besitzt, die im großen und ganzen jener des d-Enantiomers und des Racemats ähnlich ist. Die zwei Enantiomere und das Racemat induzierten ähnliche stimulierende Wirkungen im Irwin Observation Test (siehe Irwin, Psychopharm. 131:71-8 (1968)), die hauptsächlich eine Erregung mit Anzeichen einer Überempfindlichkeit für eine äußere Stimulation, Stereotypien mit Vorderpfotentreten, Pupillenvergrößerung und Hyperthermie einschlossen. Das l-Enantiomer war etwa ein Achtel so aktiv wie das d-Enantiomer und ein Viertel so aktiv wie das d,l-MPH und ist deshalb ein partieller Agonist.

[0009] Ein zweiter Nachweis beruht auf einer Studie bei der Maus, welche die Fähigkeit von l-MPH testete, die Wirkungen von d-MPH oder d,l-MPH auf die Bewegungsaktivität zu antagonisieren. Es wurde gefunden, dass l-MPH, wenn es subkutan zu 25 mg/kg verabreicht wird, gefolgt von d,l-MPH zu 5 mg/kg, eine Verringerung der Bewegungsaktivität zur Folge hatte, verglichen mit einer Kontrollgruppe, der Kochsalzlösung, gefolgt von d,l-MPH, verabreicht wurde.

[0010] Ohne durch eine Theorie gebunden sein zu wollen, wird vorgeschlagen, dass l-MPH in dem Racemat die Wirkung von d-MPH antagonisieren könnte, vorausgesetzt, dass genügend l-MPH in das Gehirn eintritt. Weiter wird gefolgert, dass der Unterschied des Metabolismus von MPH bei nicht ansprechenden Personen zu ausreichend l-MPH führt, das in den Kreislauf eintritt und für das Gehirn verfügbar wird, um die Rezeptoren für das d-MPH zu blockieren und für das Nichtansprechen verantwortlich zu sein. Die Folge ist, dass eine Formulierung, die im Wesentlichen nur aus dem einzigen d-Enantiomer besteht, auf keinen Antagonismus stoßen

würde und positive Auswirkungen bei auf d,l-MPH nicht ansprechenden Personen haben könnte; alternativ könnte, wenn es nicht gezeigt werden kann, dass das l-Enantiomer ein direkter Antagonist über den Mechanismus der Rezeptorblockade ist, das d-Enantiomer eine potentere pharmakologische Wirkung in Abwesenheit des l-Enantiomers durch Entfernung der pharmakologischen Wirkungen des Letztgenannten und jeder daraus resultierenden störenden Wechselwirkung aufweisen.

Beschreibung der Erfindung

[0011] Das in dieser Erfindung verwendete d-MPH ist im Wesentlichen frei von seinem Antipoden (l-MPH), zum Beispiel mit einem enantiomeren Überschuss (ee) von mindestens 70 %, bevorzugt mindestens 90 % und bevorzugter mindestens 95 %. Das d-MPH kann im Wesentlichen enantiomerenrein sein. Es kann in Form jedes geeigneten Salzes, zum Beispiel des Hydrochlorids, verwendet werden.

[0012] Das d-MPH kann durch die gleichen Mittel verabreicht werden, wie es für racemisches Methylphenidat bekannt ist, in einer Formulierung mit sofortiger, modifizierter oder verzögerter Freisetzung, zum Beispiel einer beschichteten Tablette, oder als Flüssigkeit. Es kann in jeder anderen herkömmlichen Formulierung über jeden geeigneten Verabreichungsweg verabreicht werden. Herkömmliche Dosierungsparameter können verwendet werden, d.h. jene, die bekannt sind oder an die Praxis des Fachmanns angepasst sind. Beispiele für geeignete Zusammensetzungen sind in der WO-A-9703673 offenbart.

[0013] Zusammensetzungen der Erfindung können für bekannte Zwecke verabreicht werden, zum Beispiel für die Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen (ADHD; dieser Ausdruck wird hierin verwendet, um alle Aufmerksamkeitsdefizit-Störungen zu umfassen) bei vorpubertären Kindern, Jugendlichen und bei Erwachsenen, als Stimulans bei Krebspatienten, die mit narkotischen Analgetika behandelt werden, und auch für die Behandlung von Depression (zum Beispiel bei AIDS-Patienten), Zwangseinkaufs-Störungen, Narkolepsie und Hypersomnie.

[0014] Bei den Patienten kann es sich um jeden handeln, der als „nicht ansprechende Person“ identifiziert worden ist. Dies stellt eine Klasse von Patienten dar, die bereits bekannt ist, oder von Patienten, die vom Fachmann leicht identifiziert werden können. Siehe Jonkmann et al., oben.

[0015] Typisch ist der Patient ein Jugendlicher oder Vorjugendlicher. Das Alter des Patienten kann zum Beispiel 5 bis 15 Jahre betragen. Jedoch können Erwachsene ebenfalls für eine Behandlung gemäß dieser Erfindung geeignet sein.

[0016] Belege, auf welchen die Erfindung beruht, umfassen die folgenden Studien.

Studie 1

[0017] Diese Studie wurde entworfen, um die allgemeinen klinischen Wirkungen (Irwin-Test) und die krampflösende Wirkung von l-MPH und seine Auswirkungen auf Barbitalinduzierten Schlaf, die Darmpassage und die Magenfunktion in der Ratte zu überprüfen. Beim Irwin-Test, bei der Darmpassage und der Magenfunktion wurde es mit dem d-Enantiomer und dem Racemat verglichen.

[0018] Spezieller waren die Test- und Bezugsverbindungen l-MPH-Hydrochlorid, Salz/Base-Verhältnis = 1,163, gelöst in physiologischer Kochsalzlösung; d-MPH-Hydrochlorid, Salz/Base-Verhältnis = 1,163, gelöst in physiologischer Kochsalzlösung; d,l-MPH-Hydrochlorid, Salz/Base-Verhältnis = 1,163, gelöst in physiologischer Kochsalzlösung; Koffein (Barbital-Test), Diazepam (Barbital- und PTZ-Test), RO 15-4513 (PTZ-Test), Morphin (Darmpassagen-Test) und Cimetidin (Magensäuresekretionstest). Die Kontrolle war Vehikel (physiologische Kochsalzlösung).

[0019] Männliche Rj-Wistar (Han)-Ratten (5 oder 6 pro Käfig), Körpergewichtsbereich 180-240 g, wurden nach der Unterbringung in Käfigen (41 × 25 × 14 cm) auf Holzspänen mindestens 5 Tage lang stabilisiert. Die Tiere hatten freien Zugang zu Futter und Leitungswasser, bis sie getestet wurden.

[0020] Die Behandlungsschemata waren:

Irwin-Test: 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128 und 256 mg/kg s.c. unmittelbar vor dem Test;
 Barbital- und Pentylentetrazol-Test: 8, 16 und 32 mg/kg s.c. 30 Minuten vor dem Test;
 Darmpassagen- und Magensekretionstest: 16 mg/kg s.c. 30 Minuten vor dem Test.

[0021] Die Ergebnisse zeigten, dass die zwei Enantiomere und das Racemat ähnliche Auswirkungen im Irwin-Beobachtungstest induzierten, welche hauptsächlich eine Erregung mit Anzeichen von Überempfindlichkeit auf äußere Stimulation, Stereotypien mit Vorderpfotentreten, Pupillenvergrößerung und Hyperthermie einschlossen. Aus 16 mg/kg l-Enantiomer, aus 2 mg/kg d-Enantiomer und aus 4 mg/kg Racemat wurden klare stimulierende Wirkungen beobachtet. l-MPH war bis 256 mg/kg nicht letal. Im Gegensatz dazu induzierten das d-Enantiomer und das Racemat eine Letalität bei 64 mg/kg.

[0022] l-MPH antagonisierte vollständig Barbitat-induzierten Schlaf und antagonisierte klar und Dosis-abhängig die konvulsiven Wirkungen von Pentylentetrazol. Es reduzierte auch die Darmpassage, das Magenflüssigkeitsvolumen und die Magenacidität.

[0023] Ähnliche Auswirkungen wurden beim Darmpassagen- und Magensäuresekretionstest beim d-Enantiomer und beim Racemat beobachtet. Einerseits tendierte die Reduzierung der Darmpassage dazu, weniger ausgeprägt zu sein als jene, die beim l-Enantiomer beobachtet wurde (-12 % bzw. -15 % im Vergleich zu -25 %). Andererseits waren die Auswirkungen des Racemats auf die Magensäuresekretion und den Magenflüssigkeits-pH ausgeprägter als jene, die bei beiden Enantiomeren beobachtet wurden.

[0024] Zusammen genommen zeigen diese Ergebnisse im Dosisbereich von 8-32 mg/kg s.c. klare ZNS-stimulierende und krampflösende Wirkungen von l-MPH in der Ratte. Sie zeigen auch eine Reduktion der Darmpassage und der Magensäuresekretion mit dieser Substanz (16 mg/kg) an. Jedoch bleiben die letztgenannten Auswirkungen gering im Vergleich zu den Bezugsubstanzen Morphin und Cimetidin.

[0025] Es wurden keine klaren Unterschiede zwischen den Enantiomeren und dem Racemat in jedem der verwendeten Tests, außer dem Irvin-Test, beobachtet, wo das d-Enantiomer etwa 8-mal potenter war als das l-Enantiomer, wobei beim Racemat eine dazwischenliegende Potenz beobachtet wurde.

Studie 2 (Konditionierte Ortsbevorzugung)

[0026] Es wurden erwachsene männliche BKW-Mäuse (Bradford-Zucht) verwendet, die zu Beginn der Studie 34-50 g wogen. Die Mäuse wurden in Gruppen von 10 unter umgekehrten Beleuchtungsbedingungen (12:12 h; Lampen an 19.00-07.00 h) in einem Haltungsraum untergebracht, der bei $21 \pm 2^\circ\text{C}$ gehalten wurde. Futter und Wasser waren nach Belieben verfügbar, außer während des Tests in der Verhaltensapparatur. An jedem Tag der Studie wurden die Mäuse mindestens 1 h vor Beginn des Tests in einem eingeschlossenen Wagen in den Experimentierraum transportiert. Der Experimentierraum wurde bei roter Beleuchtung gehalten.

[0027] In einer vorläufigen Dosisbereichs-Studie unter Verwendung der Bewegungsaktivitäts- (BA-) Einschätzung bestand die Apparatur aus 15 einzelnen klaren Plexiglaskäfigen ($10 \times 24 \times 14$ cm), die jeweils mit zwei Photozellen-Einheiten ausgestattet waren, die 2,5 cm über dem Boden des Käfigs und 3 cm von den langen Seiten entfernt angeordnet waren. Die Unterbrechungen der Lichtstrahlen wurden automatisch verzeichnet und sind als Gesamtzählungen/Zeitspanne dargestellt. Eine vorläufige Studie wurde durchgeführt, um die offenkundigen Auswirkungen von l-MPH unter Verwendung einer kumulativen Dosierungstechnik wie folgt festzustellen. Naive Mäuse ($n = 5/\text{Gruppe}$) erhielten Kochsalzlösung oder l-MPH (6,25 mg/kg, s.c.) und wurden sofort in die BA-Apparatur gegeben. 30 min später wurde eine zweite Dosis Kochsalzlösung oder l-MPH (6,25 mg/kg, s.c.) verabreicht, und die Mäuse wurden zurück in die BA-Apparatur gegeben. Nach einer weiteren 30-minütigen Zeitspanne wurde eine dritte Dosis Kochsalzlösung oder l-MPH (12,5 mg/kg, s.c.) verabreicht, und die BA wurde aufgezeichnet. Schließlich wurde 30 min später eine vierte Dosis Kochsalzlösung oder l-MPH (25 mg/kg, s.c.) verabreicht, und die BA wurde 30 min lang aufgezeichnet.

[0028] Eine Zusammenfassung der erhaltenen Daten ist in Tabelle 1 wiedergegeben. Aus diesen Daten wurde geschlossen, dass das konditionierte Ortsbevorzugungs(KOB-) Experiment unter Verwendung von l-MPH zu 6,25, 12,5 und 25 mg/kg vonstatten gehen würde, da die Verhaltensauswirkungen minimal waren (möglicherweise als Ergebnis der Kombination des experimentellen Aufbaus und der kleinen Zahlen von verwendeten Tieren), und es wurden keine offenkundigen Anzeichen von Toxizität beobachtet.

Tabelle 1

Behandlung (mg/kg, s.c.)	Bewegungsaktivität (Zählungen/30 min)
Kochsalzlösung (Erste Dosis, Zeit 0)	721,6±143,6
I-MPH (6,25)	1025,0±117,0
Kochsalzlösung (Zweite Dosis, 30 min)	408,4±118,0
I-MPH (6,25)	703,6±114,2
Kochsalzlösung (Dritte Dosis, 60 min)	240,0±77,6
I-MPH (12,5)	646,2±188,5*
Kochsalzlösung (Vierte Dosis, 90 min)	111,8±67,7
I-MPH (25)	320,6±114,1

n = 5/Behandlungsgruppe. Die Daten sind als Mittel ± SEM dargestellt. *P<0,05 (ANOVA, gefolgt von Dunnett's-t-Test); signifikante Zunahme bezüglich der entsprechenden Kochsalzlösung-Kontrolle.

KOB-Studie

[0029] Die KOB wurde in einer 3-Kammer-Apparatur (76 × 30 × 30 cm) beurteilt, die aus Plexiglas gebaut war. Die äußeren zwei Kammern maßen 30 × 30 × 30 cm, eine mit gestreiftem Holzboden/Metallwänden und die andere mit strukturiertem Glasboden/gestreiften Holzwänden. Diese Kombination von Strukturen und sichtbaren Schlüsselmerkmalen ist gewählt worden, da sie sicherstellt, dass die zwei Kammern unterschiedlich sind. Mäuse werden unter Verwendung eines balancierten Designs der anfänglich bevorzugten und nicht bevorzugten Kammer zugeordnet. Die kleinere zentrale Kammer (16 × 30 × 30 cm) besteht aus einem dauerhaft schwarz angestrichenen Boden mit klaren Wänden. Alle drei Kammern sind durch Guillotine-Türen verbunden, die gestaffelt sind, um eine visuelle Kommunikation zwischen den Kammern zu verhindern.

[0030] Die experimentelle Sitzung wurde in drei getrennte Phasen aufgeteilt.

Vorkonditionierung:

[0031] Naive Mäuse wurden an drei aufeinanderfolgenden Tagen 15 min lang in die zentrale Kammer mit angehobenen Guillotine-Türen gegeben, und man gestattete ihnen freien Zugang zu allen drei Abschnitten der Apparatur. Die Position der Maus in der Apparatur wurde automatisch unter Verwendung eines Systems von Photozellenstrahlen überwacht, und die in jeder der zwei äußeren Kammern verbrachte Zeit (s) wurde aufgezeichnet, woraus die Vorkonditionierungsbevorzugung bestimmt wurde (Mittel ± SEM der 3 Tage). Die in der zentralen Kammer verbrachte Zeit spiegelt die Anzahl der Übergänge zwischen den zwei äußeren Kammern wider.

Konditionierung:

[0032] Diese bestand aus einer Zeitspanne von 8 Tagen, in denen die Guillotine-Türen abgesenkt waren und den Mäusen (Gruppen n = 7-12) Arzneistoff oder Kochsalzlösung injiziert wurde und diese sofort 30 min lang in eine der zwei äußeren Kammern gegeben wurden. An abwechselnden Tagen erhielten die Mäuse die andere Behandlung und wurden in die entgegengesetzte Kammer gegeben. Jede Maus erhielt vier Arzneistoff- und vier Kochsalz-Paarungen. Die Arzneistoffpaarung war in den Gruppen sowohl für die bevorzugte als auch für die nicht bevorzugte Seite balanciert, ebenso der erste Tag der Verabreichung des Arzneistoffs. Kochsalzlösung/Kochsalzlösung-Kontrollen wurden in das experimentelle Design eingeschlossen.

Nachkonditionierung:

[0033] Die Guillotine-Tore wurden angehoben, und die Mäuse wurden wieder in die zentrale Kammer gegeben, und man ließ ihnen 15 min lang freien Zugang zu allen drei Abschnitten. Die Position jeder Maus wurde

überwacht, und die in jeder äußeren Kammer verbrachte Zeit wurde in s gemessen.

[0034] Sieben Gruppen wurden in das Design aufgenommen:

Gruppe 1: Kochsalzlösung/Kochsalzlösung-Kontrollen (n = 10)

Gruppe 2: d-Amphetaminsulfat (1,25 mg/kg, s.c.; n = 7)

Gruppe 3: d,l-MPH (10 mg/kg, s.c.; n = 10)

Gruppe 4: d-MPH (5 mg/kg, s.c.; n = 8)

Gruppen 5-7:l-MPH (6,25 mg/kg s.c., 12,5 mg/kg s.c. oder 25 mg/kg s.c.; n = 12, 9 und 10)

Antagonismusstudie

[0035] Gruppen von Mäusen (n = 9-10/Gruppe) erhielten Kochsalzlösung oder l-MPH (25 mg/kg s.c.), 20 min später gefolgt von Kochsalzlösung, d-MPH (2,5 mg/kg, s.c.) oder d,l-MPH (5 mg/kg, s.c.). Die Bewegungsaktivität wurde während der anschließenden 60-minütigen Zeitspanne in einzelnen Photozellenkästen gemessen, wie vorstehend in Einzelheiten beschrieben.

[0036] Fünf Gruppen (n = 9-10/Behandlungsgruppe) wurden verwendet:

Gruppe 1: Kochsalzlösung + Kochsalzlösung-Kontrollen; (n = 10)

Gruppe 2: Kochsalzlösung + d-MPH (2,5 mg/kg, s.c.); n = 10

Gruppe 3: Kochsalzlösung + d,l-MPH (5 mg/kg, s.c.); n = 10

Gruppe 4: l-MPH (25 mg/kg, s.c.) + d-MPH (2,5 mg/kg, s.c.); n = 10

Gruppe 5: l-MPH (25 mg/kg, s.c.) + d,l-MPH (5 mg/kg s.c.); n = 9

Statistische Analyse

Vorläufige Studie:

[0037] Die Gesamtzahl der Zählungen/Zeitspanne wurde aufgezeichnet, und die Daten wurden durch Einweg-Varianzanalyse mit dem Post-hoc t-Test analysiert.

KOB-Studie:

[0038] Die von den einzelnen Mäusen in den äußeren Kammern vor und nach der Konditionierung verbrachte Zeit (s) wurde verglichen. Die Daten wurden durch Zweifweg-Analyse innerhalb einer Subjekt-Varianzanalyse, gefolgt von einer Post-hoc t-Test-Analyse, analysiert.

Antagonismusstudie:

[0039] Die Gesamtzahl der Zählungen/Zeitspanne wurde aufgezeichnet, und die Daten wurden durch Einweg-Varianzanalyse mit dem Dunnett's t-Test für einen Mehrfachvergleich gegen eine einzige Kontrolle analysiert.

[0040] Bei jeder Analyse wurde $p < 0,05$ als signifikant angenommen.

KOB-Studienergebnisse

Vorkonditionierung:

[0041] Einzelne Mäuse wurden an jedem der drei Vorkonditionierungs-Testtage der Apparatur ausgesetzt. Die anfängliche Bevorzugung jeder Maus wurde aus der in jeder der zwei äußeren Kammern der Apparatur verbrachten Zeit (s) berechnet (Mittel \pm SEM). Daraus wurden die Mäuse einer der 7 Behandlungsgruppen in einem Design zugeordnet, das balanciert war, um der bevorzugten/nicht-bevorzugten Kammer und der Reihenfolge der Arzneistoffverabreichung Rechnung zu tragen.

Konditionierung:

[0042] An jedem Tag erhielten die Mäuse Kochsalzlösung oder Arzneistoff und wurden einer Kammer der Apparatur ausgesetzt. Eine tägliche Aufzeichnung der einzelnen Körpergewichte wurde ebenfalls beibehalten.

Nachkonditionierung:

[0043] Die von einzelnen Mäusen in den drei Kammern der Apparatur verbrachte Zeit (s) wurde aufgezeichnet. Ein Vergleich der Zeit, die vor (prä) und nach (post) der Konditionierungsphase verbracht wurde, zeigte, dass, während Kochsalzlösung/Kochsalzlösung-Behandlung keinerlei Änderung der Bevorzugung einer speziellen Kammer verursachte ($250,7 \pm 21,5$ s gegenüber $196,3 \pm 22,0$ s), d-Amphetamin ($1,25$ mg/kg, s.c.) signifikant die Zeit erhöhte, die in der mit Arzneistoff gepaarten Kammer verbracht wurde ($250,8 \pm 7,9$ s gegenüber $401,4 \pm 35,3$ s), was mit einer Bevorzugungs-Antwort in Einklang stand.

[0044] Die Behandlung mit d-MPH ($5,0$ mg/kg, s.c.) erhöhte die Bevorzugung für die mit Arzneistoff gepaarte Kammer ($247,6 \pm 16,9$ s gegenüber $357,6 \pm 51,0$ s), während d,l-MPH (10 mg/kg, s.c.) keine Bevorzugungs-Antwort erzeugte ($257,0 \pm 16,3$ s gegenüber $297,1 \pm 26,3$ s). Die Behandlung mit l-MPH ($6,25$, $12,5$ oder 25 mg/kg, s.c.) erzeugte eine signifikante Bevorzugung der mit Arzneistoff gepaarten Kammer nur bei der niedrigsten getesteten Dosis, während andere Dosen die Antwort nicht beeinflussten ($270,5 \pm 20,3$ gegenüber $472,5 \pm 35,2$ s; $281,2 \pm 25,5$ gegenüber $322,8 \pm 45,9$ s; bzw. $275,7 \pm 16,1$ bis $323,7 \pm 47,7$ s).

Antagonismusstudien-Ergebnisse

[0045] Die Behandlung mit d-MPH ($2,5$ mg/kg, s.c.) oder d,l-MPH (5 mg/kg, s.c.) erhöhte die BA im Vergleich zu mit Kochsalzlösung behandelten Kontrollen signifikant über eine 60-minütige Zeitspanne ($1098,7 \pm 106,7$ erhöht auf $2240,7 \pm 259,2$ bzw. $3006,7 \pm 149,7$ Zählungen/60 min). Die Vorbehandlung mit l-MPH (25 mg/kg, s.c.) modifizierte die Wirkung von d-MPH nicht (BA auf $2655,5 \pm 165,6$ Zählungen/60 min erhöht); jedoch wurde die Wirkung von d,l-MPH, während sie im Vergleich zu Kochsalzlösung/Kochsalzlösung-behandelten Kontrollen erhöht blieb, signifikant verringert (auf $1961,2 \pm 156,6$ Zählungen/60 min).

Studie 3 (Klinisch)

[0046] Es wurde eine Pilotstudie bei 8 Kindern mit ADHD durchgeführt, von denen früher gezeigt worden war, dass sie auf d,l-MPH nicht ansprechen. Alle Medikationen, die mit der Beurteilung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit des Studienarzneistoffs störend hätten wechselwirken können, wurden eine geeignete Zeitspanne vor der Studie abgesetzt. Zwei Dosisstärken von d-MPH als einzige Dosis wurden an getrennten Studientagen im Abstand von einer Woche verabreicht, d.h. an den Studientagen 1 (Dose = $7,5$ mg) und 8 (Dosis = 15 mg). Wirksamkeitsmessungen wurden an jedem der Studientage 1 und 8 nach der Verabreichung relativ zu vor der Verabreichung vorgenommen und bestanden aus:

- einer klinisch relevanten Antwort nach der Meinung der untersuchenden Person
- Verbesserungen in der 10-Punkte-Conners' globalen Index-Skala (GIS)
- Verbesserungen in der klinischen globalen Eindrucksskala (CGI)

[0047] Die GIS ist ein validiertes Schema für die Diagnose von ADHD, das weltweit anerkannt ist. Relevante Literaturstellen sind:

Conners CK, Conners' rating scales manual: Conners' teacher rating scale: Conners' parent rating scale: instruments for use with children and adolescents, Toronto, North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems Inc., 1990; und

Conners CK, CRS-R, Conners' rating scale revised: instruments for use with children and adolescents, Toronto, North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems Inc., 1997.

[0048] Dieses Schema beruht auf Beobachtungen und Einstufungen von 10 Verhaltensweisen, welche sind:

- Ruhelos oder überaktiv
- Stört andere Kinder
- Erregbar, impulsiv
- Forderungen müssen sofort erfüllt werden, leicht frustriert
- Beendet nicht Dinge, welche er/sie anfängt
- Unaufmerksam, leicht abgelenkt
- Weint häufig und leicht
- Wutausbrüche
- Stimmung ändert sich schnell und drastisch
- Zappeln

[0049] Eine Verringerung des Punktwerts zeigt eine klinische Verbesserung an.

[0050] Die CGI ist ein etabliertes klinisches Maß der Schwere der Krankheit in Form einer Punktebewertung, die jegliche Änderung nach Behandlung nachweisen kann und daher eine Beurteilung der Wirksamkeit liefert.

[0051] Die Ergebnisse (Tabellen 2 bis 5) zeigen, dass es bei allen drei Messungen eine Verbesserung gab, und dass sie im Fall der GIS und der CGI mit der Dosis in Beziehung stand.

Tabelle 2

Meinungen der untersuchenden Person

Subjekt	Studientag 1	Studientag 8
1	J	J
2	N	N
3	J	J
4	N	N
5	J	J
6	J	J
7	J	J
8	N	J
Gesamte J	5	6
Gesamte N	3	2

J = Ja – klinisch relevantes Ansprechen

N = Nein – kein Ansprechen

Tabelle 3

Conners' globale Index-Skala

Subjekt	Tag 1		Tag 8	
	Vor Verabreichung	Nach Verabreichung	Vor Verabreichung	Nach Verabreichung
1	13,5	5,5	12,5	7
2	5,5	6	7,5	-
3	17	12,5	16	6
4	12,5	5,5	9,5	5
5	13,5	8	11,5	6,5
6	11	7,5	12	7,5
7	14,5	10	12,5	7
8	8	6,5	9,5	6
Insgesamt	95,5	61,5	91	45
Mittel	11,9	7,7	11,4	6,4
Medianwert	13,0	7,0	11,8	6,5

Tabelle 4

Klinische globale Eindrucksskala Schwere der Krankheit

Subjekt	Tag 1		Tag 8	
	Vor Verabreichung	Nach Verabreichung	Vor Verabreichung	Nach Verabreichung
1	5	3	5	2
2	2	1	1	1
3	6	5	6	2
4	3	1	1	1
5	5	3	5	2
6	5	3	5	2
7	5	3	5	2
8	3	3	3	2
Insgesamt	34	22	31	14
Mittel	4,3	2,8	3,9	1,8
Medianwert	5,0	3,0	5,0	2,0

Tabelle 5

Änderungen bezüglich der Grundlinie in der CGI

Dosis (mg)	Mittel	SA	N	Medianwert	Minimum	Maximum
7,5	-4,25	2,78	8	-4,5	-8	0,5
15	-5,50	2,10	7	-5	-10	-3,5

[0052] Die Änderung in der CGI wurde aus den Messungen vor Verabreichung und nach Verabreichung berechnet, und dann wurde die Änderung bezüglich der Grundlinie berechnet: Die Analyse durch einen gepaarten t-Test zeigt, dass es bei beiden Dosen eine statistisch signifikante Wirkung gibt, wobei die p-Werte 0,0034 und 0,0004 bei der 7,5- bzw. 15 mg-Dosis sind.

Schlussfolgerungen

[0053] Die KOB-Daten bestätigen, dass d-Amphitamin und d-MPH eine Vorzugs-Antwort in dem murinen konditionierten Ortsvorzugs-Paradigma erzeugen, obwohl im Gegensatz zu einer früheren Studie d,l-MPH bei der verwendeten Dosis unwirksam war. Der Mangel an Wirkung bei d,l-MPH kann eine Umkehr der Dosis-Antwort-Kurve dieser Verbindung widerspiegeln, ein Wirkungsprofil, das in der früheren Studie vorgeschlagen, aber nicht bestätigt wurde.

[0054] Die Daten legen auch nahe, dass l-MPH in der Lage ist, eine Vorzugsantwort zu erzeugen, aber nur bei der niedrigsten verwendeten Dosis, wobei höhere Dosen unwirksam sind. Die offensichtliche umgekehrte Dosis-Antwort-Beziehung, die bei l-MPH beobachtet wird, kann eine Verhaltensstörungswirkung von l-MPH widerspiegeln, die an anderer Stelle bei höheren Dosen des Racemats vorgeschlagen worden ist (Wilson et al., Psychopharmacologia (Berl.) 22:271-281 (1971)). Jedoch unterstützen die Daten der vorliegenden Studie nicht vollständig diese Hypothese, da keine signifikante Ortsaversion erhalten wurde.

[0055] Die vorläufige Studie, die eine potentielle Antagonistenwirkung von l-MPH gegenüber den Wirkungen von d-MPH und d,l-MPH auf die Bewegungsaktivität überprüfte, zeigte, dass l-MPH in der Lage war, die stimulierenden Wirkungen des Racemats zu verringern, aber nicht umzukehren, aber die d-MPH-induzierte Stimulation der BA nicht beeinflusste. Im Hinblick darauf, dass die Studie bei einer einzigen hohen Dosis von l-MPH und nur in einem einzigen Zeitintervall durchgeführt wurde, sind die zu ziehenden Schlussfolgerungen spekulativ, würden aber nahelegen, dass hohe Dosen von l-MPH als Antagonist beim Dopamin-Transporter wirken könnten.

[0056] Eine andere in Betracht zu ziehende Hypothese betrifft die potentiellen partiellen Agonisten-Eigenschaften von l-MPH. Erstens legt der Augenschein aus der Dosisbereichs-Studie nahe, dass l-MPH BA erhöhen kann. Zweitens induziert eine niedrige Dosis, aber nicht hohe Dosen von l-MPH eine KOB. Schließlich scheint eine hohe Dosis von l-MPH die Wirkungen von d,l-MPH zu blockieren. Dieses Wirkungsprofil könnte partielle Agonisten-Eigenschaften widerspiegeln.

[0057] Kinder mit ADHD, von denen zuvor gezeigt worden war, dass sie auf racemisches Methylphenidat nicht ansprechen, zeigten eine Verbesserung in den drei klinischen Messungen, die oben beschrieben wurden, als Antwort auf d-threo-MPH. Deshalb ist es in einer klinischen Situation vernünftig anzunehmen, dass Kinder, welche auf die derzeitige Therapie in Form von Ritalin® nicht ansprechen, erfolgreich mit d-threo-MPH behandelt werden können.

Patentansprüche

1. Verwendung von d-threo-Methylphenidat in einem enantiomeren Überschuss von mindestens 90% bezüglich seines Antipoden für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung eines Zustandes, der aus dem hyperkinetischen Syndrom des Kindes (ADHD), Krebs, der mit narkotischen Analgetika behandelt wird, Depression, Zwangskaufstörung, Narkolepsie und Hypersomnie ausgewählt ist, bei einem Patienten, der nicht auf eine Behandlung mit racemischem Methylphenidat anspricht.

2. Verwendung nach Anspruch 1, bei der der Zustand ADHD ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen