



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 35 581 T2** 2007.01.25

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 932 388 B1**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 9/00** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 35 581.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US97/16599**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 910 713.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1998/014168**

(86) PCT-Anmeldetag: **16.09.1997**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **09.04.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **04.08.1999**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **29.03.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **25.01.2007**

(30) Unionspriorität:

<b>28726 P</b>	<b>30.09.1996</b>	<b>US</b>
<b>30514 P</b>	<b>12.11.1996</b>	<b>US</b>
<b>44121 P</b>	<b>22.04.1997</b>	<b>US</b>

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

**Alza Corp., Palo Alto, Calif., US**

(72) Erfinder:

**GUPTA, K., Suneel, Sunnyvale, CA 94087, US;  
GUINTA, R., Diane, Palo Alto, CA 94303, US;  
CHRISTOPHER, A., Carol, Belmont, CA 94002, US;  
SAKS, R., Samuel, Burlingame, CA 94010, US**

(74) Vertreter:

**Reitstötter, Kinzebach & Partner (GbR), 81679  
München**

(54) Bezeichnung: **DOSIERUNGSFORM FÜR EINE VERZÖGERTE UND ZUNEHMENDE WIRKSTOFFSFREISETZUNG**

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]** Die vorliegende Erfindung betrifft sowohl eine neue Dosierungsform als auch eine neue Methode zur Verabreichung eines Wirkstoffs zur Erzielung einer therapeutischen Wirkung. Genauer betrifft die Erfindung eine Dosierungsform, die einen Wirkstoff mit einer verzögerten und kontinuierlich ansteigenden Rate verabreicht, um eine vorgegebene Behandlung zu erzielen, und insbesondere eine Methode zur Erzielung einer therapeutischen Wirkung, indem man einen Wirkstoff über einen vorbestimmten Zeitraum mit einer verzögerten und kontinuierlich ansteigenden Rate verabreicht, um eine vorgegebene Behandlung zu erzielen. Außerdem betrifft die Erfindung eine Dosierungsform und eine Methode zur Erzielung einer therapeutischen Wirkung durch Verabreichung einer anfänglichen Dosierung eines Wirkstoffs, gefolgt von einer verzögerten und ansteigenden Dosierung des Wirkstoffs über einen ausgedehnten Zeitraum.

## Hintergrund der Erfindung

**[0002]** Seit langem verwenden Pharmazie und Medizin aller Kulturen Wirkstoffe, die eine Wirkung auf Schmerz, Stimmung, Gedanken, Gefühle, Verhalten und psychologische Persönlichkeiten haben. Vertreter solcher Wirkstoffe sind Opioide, Barbiturate, Hypnotika, Stimulantien des zentralen Nervensystems, Sedativa des zentralen Nervensystems, Psychostimulantien, Alkohole, Cannabinoide und Catecholamine. In der aktuellen Medizin ist eine Klasse dieser Wirkstoffe zum Standard bei der Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizitstörungen geworden, nämlich ZNS-Stimulantien.

**[0003]** Die von Eltern, Lehrern, Ärzten, Psychologen, Sozialarbeitern und Krankenhausärzten wahrgenommenen Vorteile von Wirkstoffen, die auf das zentrale Nervensystem einwirken, sind immens, und dies führte zu einer weit verbreiteten und akzeptierten Verwendung der ZNS-Medikation, um Aufmerksamkeitsdefizitstörungen zu behandeln. 1994, dem letzten Zeitraum, für den Daten gesammelt wurden, wurde beobachtet, dass etwa 2% der weiblichen Bevölkerung im Schulalter und etwa 6% der männlichen Bevölkerung im Schulalter, also insgesamt etwa zwei Millionen Patienten, eine Medikation gegen Aufmerksamkeitsdefizitstörungen erhielten.

**[0004]** Vor Einführung der vorliegenden Erfindung bestanden die Dosierungsform und die Methode zur Verabreichung eines Wirkstoffs, beispielsweise eines Wirkstoffs, der auf das zentrale Nervensystem einwirkt, in der Verwendung einer üblichen pharmazeutischen Dosierungsform. Beispielsweise besteht eine bekannte Dosierungsform und eine Methode zur Verabreichung eines Wirkstoffs, beispielsweise eines ZNS-Wirkstoffs wie Methylphenidat, in der Verwendung einer den Wirkstoff enthaltenden Tablette mit sofortiger Freisetzung. Diese sofort freisetzende Form gibt unverzüglich große Wirkstoffmengen ab, und dies verursacht ungleichmäßige Blutkonzentrationen, die durch Peaks und Täler charakterisiert sind. Bei einer sofort freisetzenden Form, die Methylphenidat enthält, die sich durch einen raschen Wirkungseintritt und eine kurze Halbwertszeit auszeichnet, werden täglich mehrere Dosierungen benötigt, um die gewünschte Wirkung zu erzeugen, was zu Stimmungs- und in Aufmerksamkeitsschwankungen führen kann, sobald die Medikation ihre therapeutische Wirkung verliert. Diese Dosierungsform stellt die benötigte Behandlung nicht über einen ausgedehnten Zeitraum sicher.

**[0005]** Eine andere bekannte Dosierungsform zur Abgabe eines Wirkstoffs ist die Retard-Dosierungsform. Ein Wirkstoff, der durch eine bekannte Retard-Dosierungsform abgegeben wird, kann zunächst ansteigen, aber nicht über den gesamten Zeitraum der Dosierung und kann sogar im Zeitverlauf abfallen. Das bedeutet, diese Retard-Dosierungsformen verabreichen einen Wirkstoff im Zeitverlauf in einem nicht-ansteigenden Profil, da sie keine kontinuierlich ansteigende stündliche Freisetzungsgeschwindigkeit über einen ausgedehnten Dosierungszeitraum bereitstellen. Zusätzlich könnte diese Dosierungsform nicht die benötigte Dauer einer Behandlung und nicht das geeignete Blutkonzentrationsprofil bereitstellen. Bei Wirkstoffen, die auf das zentrale Nervensystem wirken, wie Methylphenidat, die durch eine Retard-Dosierungsform verabreicht werden, entwickelt der Patient häufig eine akute Toleranz gegenüber dem Wirkstoff, der sich in einer verkürzten Dauer und einer Abnahme der Intensität der therapeutischen Wirkung manifestiert, die für eine akzeptable Behandlung benötigt wird. Der bisherigen Retard-Freisetzungsform fehlen die Möglichkeiten, um die ihr innewohnenden Mängel auszugleichen.

**[0006]** Obige Erörterungen lehren, dass ein ernstes Bedürfnis nach neuen Dosierungsformen und neuen Methoden zur Verabreichung von Wirkstoffen besteht, die die aus dem Stand der Technik bekannten Mängel überwinden. Dieses seit langem wahrgenommene Bedürfnis besteht nach (1) einer Dosierungsform und einer Me-

thode zum Verabreichen des Wirkstoffes mit einer verzögert ansteigenden Rate, die gleichzeitig die Frequenz der täglichen Dosierungen herabsetzt; nach (2) einer Dosierungsform und einer Methode zur Verabreichung des Wirkstoffs in einer verzögert ausgleichenden Dosierung, um eine akute Toleranz gegenüber dem Wirkstoff im Wesentlichen auszugleichen, wobei eine vorgegebene klinische Reaktion aufrechterhalten wird; nach (3) einer Dosierungsform, die den Wirkstoff in einem verzögert ansteigenden Profil verabreicht, das klinisch indiziert ist, um eine Aufmerksamkeitsdefizitstörung zu kontrollieren; und nach (4) einer Dosierungsform und einer Methode zur anfänglichen Verabreichung und zur Verabreichung mit einem verzögert ansteigenden Profil über den gesamten Schultag.

#### Gegenstand der Erfindung

**[0007]** Entsprechend obiger Erörterung ist es ein unmittelbarer Gegenstand der vorliegenden Erfindung, eine Dosierungsform bereitzustellen, die die aus dem Stand der Technik bekannten Mängel überwindet.

**[0008]** Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung einer neuen und einzigartigen Dosierungsform, die einen Wirkstoff über einen Zeitraum in einer kontrollierten ansteigenden Dosis an einen Patienten abgibt.

**[0009]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Bereitstellung einer Dosierungsform, die einem Patienten, der eine Toleranz gegenüber einem Wirkstoff erwirbt, eine Dosis des Wirkstoffes zuführt, die eine therapeutische Wirkung aufrechterhält, indem der Wirkstoff über einen Zeitraum in einer kontrolliert ansteigenden Dosis abgegeben wird, um die therapeutische Wirkung aufrechtzuerhalten, wobei gleichzeitig die Entwicklung einer akuten Toleranz im Wesentlichen vermieden wird.

**[0010]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Bereitstellung einer Dosierungsform, die eine Dosis eines Wirkstoffs abgibt, die die Entwicklung einer erworbenen Toleranz bei einem Patienten, dem ein zu akuter Toleranz führender Wirkstoff verabreicht wird, im Wesentlichen vermeidet oder vermindert, indem die Dosierungsform den Wirkstoff über einen Zeitraum in einer verzögerten und ansteigenden Dosis verabreicht.

**[0011]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Bereitstellung einer Dosierungsform zur Verabreichung eines ZNS-Wirkstoffs, welche die aus dem Stand der Technik bekannten Mängel überwindet.

**[0012]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist es, eine Verbesserung einer Dosierungsform bereitzustellen, wobei die Verbesserung umfasst, dass die Dosierungsform den Wirkstoff mit einem verzögerten und konstant ansteigenden Profil abgibt, um eine Aufmerksamkeitsdefizitstörung zu behandeln.

**[0013]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Bereitstellung einer pharmakologischen Zusammensetzung in Form einer festen Dosierungsform, die 1 mg bis 500 mg eines Wirkstoffs im Gemisch mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger umfasst, der verzögert und mit einer ansteigenden Dosis abgegeben wird, zur Verwendung bei der Behandlung von psychologischen Persönlichkeiten.

**[0014]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Bereitstellung einer Dosierungsform zur ansteigenden stündlichen Verabreichung eines Wirkstoffs, der auf das zentrale Nervensystem wirkt, über die Dauer eines Schultages von 4 bis 8 ½ Stunden.

**[0015]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Bereitstellung einer Dosierungsform zur Verabreichung eines Wirkstoffs mit ZNS-Therapiepotential in einer verzögert ansteigenden Rate und einer kleinstmöglichen Dosis pro Tag.

**[0016]** Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung einer Dosierungsform zur Verabreichung eines Wirkstoffs, der auf das zentrale Nervensystem wirkt, mit einem Wirkstoff-Abgabe-Muster, das eine mit dem Wirkstoff verbundene erworbene Toleranz ausgleicht.

**[0017]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Bereitstellung einer Dosierungsform, die einen Wirkstoff zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizitstörungen verabreicht, wobei man dem Patienten, bei dem diese Störung diagnostiziert wurde, den Wirkstoff oral in einer verzögerten und ansteigenden Dosis von 100 ng bis 375 mg über einen Zeitraum von 16 Stunden zur Behandlung dieser Störung beim Menschen verabreicht.

**[0018]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Bereitstellung einer neuartigen und einzigartigen Methode zur Aufrechterhaltung der therapeutischen Wirkung eines Wirkstoffs beim Patienten, der eine Toleranz ge-

genüber dem Wirkstoff erwirbt, wobei man bei dieser Methode eine Dosierungsform an den Patienten verabreicht, die den Wirkstoff in einer kontrollierten ansteigenden Dosis über einen ausgedehnten Zeitraum abgibt, um die therapeutische Wirkung aufrechtzuerhalten, während gleichzeitig die Entwicklung einer akuten Toleranz beim Patienten vermieden wird.

**[0019]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Bereitstellung einer Methode, um die Entwicklung einer erworbenen Toleranz bei einem Patienten im Wesentlichen zu vermeiden oder zu vermindern, dem ein Wirkstoff verabreicht wird, der akute Toleranz im Patienten hervorruft, wobei man bei der Methode den Wirkstoff in einer verzögerten und mit der Zeit ansteigenden Dosis verabreicht, um die gewünschte Wirkung zu erzeugen.

**[0020]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Bereitstellung einer Verbesserung einer Wirkstoffverabreichungsmethode, wobei die Verbesserung umfasst, dass man den Wirkstoff mit einem verzögerten und konstant ansteigenden Profil über einen ausgedehnten Zeitraum zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizitstörungen verabreicht.

**[0021]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Bereitstellung einer Methode zur Verabreichung eines Wirkstoffs, der auf das zentrale Nervensystem wirkt, mit einer ansteigenden stündlichen Abgaberate über die Dauer eines Schultages von 4 bis 8 ½ Stunden.

**[0022]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Bereitstellung einer neuer Methode, um die mit einem Wirkstoff, der die Eigenschaft besitzt, im Patienten eine Toleranz hervorzurufen, im Zusammenhang stehende Entwicklung einer akuten Toleranz auszugleichen, indem man den Wirkstoff oral in einer verzögert ansteigenden Dosis verabreicht, um die ungewollten Wirkungen einer akuten Toleranz wesentlich zu verringern.

**[0023]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Bereitstellung einer Verbesserung einer Verabreichungsmethode eines Wirkstoffs mit stimulierender Wirkung auf das zentrale Nervensystem, wobei die Verbesserung umfasst, dass man den Wirkstoff mit einem über einen ausgedehnten Zeitraum verzögerten und ansteigenden Profil zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizitstörungen verabreicht und zusätzlich einen therapeutischen Ausgleich der im Zusammenhang mit dem Wirkstoff erworbenen Toleranz bereitstellt.

**[0024]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Bereitstellung einer Methode zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizitstörungen, wobei einem Menschen, bei dem diese Störung diagnostiziert wurde, über 16 Stunden ein ZNS-Wirkstoff oral mit einer verzögerten und ansteigenden Dosis von 100 ng bis 500 mg und mit einer minimalen Anzahl von Dosierungen pro Tag verabreicht wird, um die Störung beim menschlichen Patienten zu behandeln.

**[0025]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verabreichung eines Wirkstoffs mit Wirkung auf das zentrale Nervensystem durch eine Methode, wobei der Wirkstoff anfänglich und kontinuierlich über das gesamte Dosierungsintervall ansteigt, zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizitstörungen, ADS, und Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen, ADHS.

**[0026]** Diese Gegenstände, sowie andere Gegenstände, Eigenschaften und Vorteile der Erfindung werden durch die folgende detaillierte Offenbarung der Erfindung und die beigefügten Ansprüche näher ersichtlich.

#### Erläuterung der Abbildungen

**[0027]** In [Fig. 1](#) beschreibt die durchgezogene Linie die Plasmakonzentration eines ZNS-Stimulans, das durch eine sofort freisetzende Form verabreicht wurde, und die gepunktete Linie beschreibt die Plasmakonzentration eines ZNS-Stimulans, das durch eine nicht-ansteigende Retard-Form verabreicht wurde.

**[0028]** In [Fig. 2](#) ist durch die durchgezogene Linie eine Dosierungsform mit sofortiger Freisetzung mit einem Peak und einem Tal gegenüber einer durch die gepunktete Linie dargestellten Dosierungsform mit verzögerter Freisetzung und ansteigender Dosierung abgebildet.

**[0029]** In den [Fig. 3](#), [Fig. 4](#) und [Fig. 5](#), sind die Freisetzungsergebnisse eines ZNS-Wirkstoffs abgebildet, wobei die nicht ausgefüllten Kreise ein Placebo, die ausgefüllten Kreise eine sofort freisetzende Form, die ausgefüllten Quadrate ein verzögertes, nicht ansteigendes Freisetzungprofil und die nicht ausgefüllten Quadrate ein verzögertes, ansteigendes Freisetzungprofil beschreiben.

**[0030]** Die [Fig. 6](#) bis [Fig. 8](#) stellen die Plasmakonzentration von Methylphenidat dar, die durch dreimal täglich

che Verabreichung des Wirkstoffs, Verabreichung mit ansteigender Dosis, und Verabreichung mit einer Dosierungsform, die das Freisetzungsprofil kontrolliert, erhalten wird.

**[0031]** Fig. 9 bis Fig. 13 stellen die Plasmakonzentration von Methylphenidat dar, die durch Verabreichen des Wirkstoffs mit einer Dosierungsform erhalten wird, die eine anfängliche Dosis im Überzug umfasst, auf die eine im Inneren befindliche, mit der Zeit ansteigende Dosis des Wirkstoffs folgt.

#### Ausführliche Offenbarung der Erfindung

**[0032]** Erfindungsgemäß wurde nun gefunden, dass eine Dosierungsform und eine Methode bereitgestellt werden kann, die einen unter Methylphenidat, Amphetamin, Dextroamphetamin, Methamphetamin, Phenylisopropylamin, Pemolin und pharmazeutisch verträglichen Salze dieser Verbindungen ausgewählten Wirkstoff nach einem neuen Medikationsplan verabreicht, der die Toleranz bei Patienten wesentlich vermindert oder vollständig ausgleicht. Toleranz, wie in Pharmacology in Medicine, Brill, S. 227 (1965) McGraw-Hill, definiert, zeichnet sich durch eine Abnahme der Wirkung nach Verabreichung eines Wirkstoffs aus. Bildet sich eine Toleranz nach einer einzigen Dosis oder wenigen Dosen in einem kurzen Zeitraum aus, wird diese als akute Toleranz bezeichnet. Wird der Wirkstoff über einen lang gezogenen Zeitraum verabreicht, bevor sich ein feststellbares Maß an Toleranz zeigt, wird diese als chronische Toleranz bezeichnet. Nach der medizinischen Literatur (wie beispielsweise in The Pharmacological Bases of Therapeutics, Goodman und Gilman, B. Auflage, S. 72 (1990) Pergamon Press) kann eine Toleranz gegenüber der Wirkung vieler Wirkstoffe erworben werden; die Literatur teilt Toleranz nach dem Zeitpunkt, zu dem diese erworben wurde, in akute und chronische Toleranz ein. Das heißt, die akute Toleranz entwickelt sich während einer Dosierungsphase einer Dosis oder an einem Tag und die chronische Toleranz wird durch chronische Verabreichung, üblicherweise über Wochen, Monate und Jahre erworben. In der medizinischen Literatur beschreibt Toleranz häufig eine chronische Toleranz, wie sie bei der Verabreichung größerer Dosierungen über einen längeren Zeitraum, häufig verursacht durch eine Zunahme der Körperausmaße, hepatische Enzyme, die an der Biotransformation beteiligt sind, und dergleichen, beobachtet wird.

**[0033]** Die Erfindung umfasst Dosierungsformen zur Bereitstellung einer ansteigenden Dosis eines unter Methylphenidat, Amphetamin, Dextroamphetamin, Methamphetamin, Phenylisopropylamin, Pemolin und pharmazeutisch verträglichen Salzen dieser Verbindungen ausgewählten Wirkstoffs. Die Dosierungsform gemäß der Erfindung umfasst Wirkstoff-freisetzende Kügelchen und ist geeignet, einen Wirkstoff über etwa 4 bis 8 ½ Stunden in einer kontinuierlich ansteigenden Freisetzungsgeschwindigkeit pro Stunde abzugeben. Die Wirkstoff-freisetzenden Kügelchen zeichnen sich durch ein Auflösungs-Profil aus, wobei 0 bis 20% der Kügelchen sich innerhalb von 0 bis 2 Stunden auflösen und den Wirkstoff freisetzen, 20 bis 40% sich innerhalb von 2 bis 4 Stunden auflösen und den Wirkstoff freisetzen, 40 bis 60% sich innerhalb von 4 bis 6 Stunden auflösen und den Wirkstoff freisetzen, 60 bis 80% innerhalb von 6 bis 8 Stunden und 80 bis 100% innerhalb von 8 bis 10 Stunden. Die Wirkstoff-freisetzenden Kügelchen umfassen eine im Inneren gelegene Zusammensetzung bzw. einen Kern, der einen Wirkstoff und Hilfsstoffe für eine pharmazeutisch verträgliche Zusammensetzung umfasst, wozu ein Gleitmittel, Antioxidans, und Puffer zählen. Die Kügelchen umfassen ansteigende Dosierungen des Wirkstoffs, beispielsweise 1 mg, 2 mg, 5 mg und 10 mg, ansteigend bis 40 mg.

**[0034]** Die Kügelchen sind mit einem Polymer überzogen, das die Freisetzungsgeschwindigkeit kontrolliert und das gemäß den oben beschriebenen Auflösungs-Profilen ausgewählt werden kann. Die Herstellung von Kügelchen ist in Inter. J. of Pharm., Liu, Band 112, Seiten 105–116 (1994); Inter. J. of Pharm., Liu und Yu, Band 112, Seiten 117–124 (1994); Pharm. Sci., by Remington, 14te Auflage, Seiten 1626–1228 (1970); J. Pharm. Sci., Fincher, Band 57, Seiten 1825–1835 (1968); und U.S. Patent Nr. 4,083,949 offenbart.

**[0035]** Die beschriebenen erfindungsgemäßen Dosierungsformen können verwendet werden, um einen zuvor beschriebenen Wirkstoff einem Patienten zu verabreichen, der eine akute oder chronische Toleranz erwerben könnte, um diese Toleranz zu verringern und/oder zu vermeiden; vorwiegend ist diese Dosierungsform zur Behandlung von Patienten bestimmt, die eine akute Toleranz erwerben könnten. Eine erfindungsgemäße Ausführungsform betrifft außerdem eine Dosierungsform, die einen Wirkstoff zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizitstörungen oral in Abhängigkeit von der Zeit an einen Menschen abgibt, um die gewünschte Wirkstoffkonzentration im Zeitverlauf zu erreichen. Die Konzentration des Wirkstoffs ist abhängig von der Dosierung des Wirkstoffs in mg pro Stunde, die pro Zeiteinheit in Stunden zur Absorption in den Blutkreislauf abgegeben wird. Die erfindungsgemäße Dosierungsform stellt in einzigartiger Weise eine Methode zur Aufrechterhaltung einer gewünschten Wirkstoffwirkung durch kontinuierliches Anpassen der Wirkstoff-Freisetzungs-geschwindigkeit bereit, wenn die therapeutische Wirkung während einer erworbenen akuten Toleranz abnimmt.

**[0036]** Es ist übliche medizinische Praxis, dass ein Wirkstoff über das gesamte Dosierungs-Intervall eine therapeutische Wirkung zeigen sollte. Dennoch sieht der Stand der Technik zur Sicherstellung einer therapeutischen Wirkung vor, wenn sich eine Toleranz gegenüber einem Wirkstoff entwickelt oder erworben wurde, die durch sofortige Freisetzung verabreichte Dosierung zu erhöhen; für diese Art der Dosierung, bei der mit hoher Wahrscheinlichkeit Nebenwirkungen auftreten, können sich gegenüber den verschiedenen Effekten in ungleicher Weise Toleranzen ausbilden und das therapeutische Verhältnis kann sich dadurch verschlechtern. Eine weitere im Stand der Technik verwendete Methode, um das Auftreten von Toleranzen zu verringern, besteht darin, die Wirkstoffdosierungen weniger häufig zu verabreichen, um erworbene Toleranz zu vermeiden, jedoch gibt es bei dieser Methode behandlungsfreie Zeiten.

**[0037]** Die Nützlichkeit von Wirkstoffen mit Wirkung auf das zentrale Nervensystem für die Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizitstörungen ist in der Medizin allgemein anerkannt. Die für diese Behandlung nützlichen Wirkstoffe sind die milden Stimulantien des zentralen Nervensystems, hierzu zählen Catecholamine und Wirkstoffe, die deren Wirkung nachahmen können. Die in der erfindungsgemäßen Dosierungsform verwendeten Wirkstoffe umfassen einen unter Amphetamin, Dextroamphetamin, Methamphetamin, Methylphenidat, racemischem Methylphenidat, Threomethylphenidat, Phenylisopropylamin und Pemolin ausgewählten Vertreter. Die Wirkstoffe umfassen auch ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, wie beispielsweise einen unter Hydrochlorid, Sulfat, Phosphat, Acetat, Hydrobromid, Pamoat und Maleat ausgewählten Vertreter. Üblicherweise erwirbt ein Patient, dem man diese Wirkstoffe verabreicht, eine Toleranz gegenüber der Wirkung dieser Wirkstoffe. Beispielsweise erwirbt ein Patient, der Methylphenidat in einer Dosis von zweimal täglich 5 mg erhält, eine Toleranz, und man muss eine größere Dosierung verabreichen aufgrund der großen Einzeldosierung, die zum Ausgleich der Toleranzentwicklung erforderlich ist, was zu unerwünschten Nebeneffekten führen würde. Bei einigen Patienten nimmt die therapeutische Wirkung gegenüber Methylphenidat trotz der Aufrechterhaltung von Methylphenidat in einer nicht-ansteigenden konstanten Konzentration innerhalb von 4 bis 5 Stunden ab. Das heißt, es wird eine Toleranz gegenüber den Wirkungen von Methylphenidat und allgemein von Psychostimulantien auf das Verhalten und die Psyche erworben. Im Rahmen dieser Erfindung wurde auch gefunden, dass ein Retard-Produkt, das einen Wirkstoff mit einer nicht-ausgleichenden, aber konstanten Konzentration abgibt, klinisch nicht effektiv ist, da eine Retard-Dosierungsform, die ausgelegt wurde, um im Plasma eine konstante Konzentration von beispielsweise Methylphenidat bereitzustellen, keine Wirksamkeit speziell gegen erworbene Toleranz aufweist.

**[0038]** Die Erfindung stellt unter anderem eine Dosierungsform zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizitstörungen bereit, wozu Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen, kombinierte Varianten, vorwiegend unaufmerksame Varianten, vorwiegend hyperaktive impulsive Varianten und die auch als minimale Hirndysfunktion, hyperkinetisches Kind Syndrom, Verhaltenssyndrom, minimale zerebrale Dysfunktion und geringfügige zerebrale Dysfunktion bekannten Störungen, wie in Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3. Auflage, Seiten 49–56 (1987), herausgegeben von der American Psychiatric Association, Washington, D.C., zählen, indem eine Dosierungsform bereitgestellt wird, die die ungewollten Ergebnisse des Stands der Technik im Wesentlichen vermeidet, indem man für einen kontinuierlichen Ausgleich des Wirkstoffs sorgt, um die akute Toleranz im Wesentlichen zu eliminieren, wobei eine Stabilisierung der therapeutischen Wirkung erzielt wird.

**[0039]** Die pharmakologische Wirkung eines Wirkstoffs steht in Beziehung zu seiner Konzentration am Rezeptor. Wenn die Wirkung eines Wirkstoffs als Funktion (f) der Freisetzungzeit (t) betrachtet wird, kann die Kinetik der Stabilisierung für einige Wirkstoffe daher sehr schnell sein und für andere Wirkstoffe stabilisiert sich die Wirkung nicht, da sich eine Verminderung der Reaktion auf den Wirkstoff entwickelt, die sich als Toleranz ausdrückt. Letzteres ist für Wirkstoffe, die auf das zentrale Nervensystem wirken, wie Methylphenidat, der Fall. Die Erfindung gleicht die erworbene akute Toleranz aus, indem zu ihrer Überwindung ein optimales Wirkstoff-Freisetzungsprofil bereitgestellt wird. Für einige Wirkstoffe setzt die Toleranz schnell ein, beispielsweise entwickelt sich eine Toleranz gegenüber Methylphenidat innerhalb weniger Stunden nach Verabreichung. Durch die vorliegende Erfindung wird für diesen Fall ein Behandlungsplan zur Verfügung gestellt, indem man ein Wirkstoff-Abgabeprofil vorsieht, das anfänglich eine Dosis des Wirkstoffs freisetzt, um eine sofortige Therapie zu erreichen, die von einer verzögerten Abgabe und mit der Zeit ansteigenden Dosierung begleitet ist, um die Wirkung aufrecht zu erhalten.

**[0040]** Der Wirkstoff Methylphenidat ist in einer Retard-Dosierungsform unter dem Namen Ritalin®-SR handelsüblich, und das durch diese Handelsform abgegebene Methylphenidat kann zu einer akuten Toleranz führen. Wird eine akute Toleranz erworben, ist eine Wirkstoff-freie Auswaschperiode von mehreren Stunden notwendig, bevor eine wiederholte Verabreichung der Dosierungsform wahrscheinlich ist. Die vorliegende Erfindung jedoch gleicht den Verlust der therapeutischen Wirkung eines Wirkstoffs wie Methylphenidat aus, indem eine Methode zur Freisetzungsgeschwindigkeit in mg pro Stunde zur Verfügung gestellt wird, die die Entwick-

lung einer akuten Toleranz kontinuierlich ausgleicht, indem man die klinische Wirkung (E) eines Wirkstoffs zur Zeit (t) als Funktion der Wirkstoffkonzentration (C) gemäß Gleichung 1 auffasst:

$$E = f(t, C) \quad (\text{Gleichung 1})$$

**[0041]** Außerdem ist die freigesetzte Rate des Wirkstoffs (A) in mg pro Stunde direkt proportional zur Konzentration mal der Clearance des Wirkstoffs. Da der Effekt zeitabhängig ist und die Funktionalität bekannt ist, kann erfindungsgemäß (A) so gesteuert werden, dass die Aufrechterhaltung der therapeutischen Wirkung auf einen klinischen Wert sichergestellt ist. Wenn man feststellt, dass die klinische Wirkung eines Wirkstoffes mit der Zeit abnimmt, kann diese Abnahme linear sein, wie in Gleichung 2 dargestellt:

$$\text{Effekt}_{(t)} = \text{Effekt}_{(ini)} - k_{\text{Effekt}} \cdot t \quad (\text{Gleichung 2})$$

wobei  $\text{Effekt}_{(ini)}$  die klinische Wirkung ist, die anfänglich zu Beginn der Wirkstoffsverabreichung beobachtet wird,  $\text{Effekt}_{(t)}$  die Wirkung ist, die zur Zeit (t) in Stunden beobachtet wird,  $k_{\text{Effekt}}$  eine Proportionalitäts-Konstante ist, die bestimmt wurde, indem die klinische Wirkung (E1) zur Zeit (t1) in Stunden und (E2) zur Zeit (t2) in Stunden gemessen wurde, während eine konstante Konzentration im Plasma aufrechterhalten wurde, worauf man (E1) minus (E2) durch (t1) minus (t2) teilt. Um eine konstante Wirkung aufrechtzuerhalten, muss (A) mit derselben Funktionalität gemäß Gleichung 3 eingestellt werden:

$$A_{(t)} = A_{(ini)} + k_{\text{Effekt}} \cdot t \quad (\text{Gleichung 3})$$

wobei  $A_{(ini)}$  die anfänglich eingesetzte Wirkstoffmenge in mg pro Stunde zu Beginn der Behandlung ist und  $A_{(t)}$  die eingesetzte Wirkstoffmenge zu einer Zeit (t) in Stunden ist, und  $k_{\text{Effekt}}$  die oben erläuterte Proportionalitätskonstante ist. Nimmt die therapeutische Wirkung mit der Zeit exponentiell ab, wird das Verhältnis durch Gleichung 4 ausgedrückt:

$$\text{Effekt}_{(t)} = \text{Effekt}_{(ini)} \cdot \exp(-k_{\text{Effekt}} \cdot t) \quad (\text{Gleichung 4})$$

wobei  $\text{Effekt}_{(ini)}$  und  $\text{Effekt}_{(t)}$  die obige Bedeutung haben,  $k_{\text{Effekt}}$  eine Geschwindigkeitskonstante ( $h^{-1}$ ) mit einer Einheit von reziproken Stunden ist, die man bestimmt, indem man die klinische Wirkung (E1) zu einem Zeitpunkt (t1) in Stunden und (E2) zur Zeit (t2) in Stunden misst, während eine konstante Konzentration im Plasma aufrechterhalten wurde, worauf man den natürlichen Logarithmus von (E1) minus den natürlichen Logarithmus von (E2) durch (t1) minus (t2) teilt. Um eine konstante Wirkung zu erhalten, muss (A) entsprechend Gleichung 5 angepasst werden:

$$A_{(t)} = A_{(ini)} \cdot \exp(-k_{\text{Effekt}} \cdot t) \quad (\text{Gleichung 5})$$

wobei  $A_{(ini)}$  und  $A_{(t)}$  obige Bedeutung haben,  $k_{\text{Effekt}}$  eine Geschwindigkeitskonstante ( $h^{-1}$ ) wie oben erläutert ist. Die Gleichungen sind in Pharmac. Ther., Band 16, Seiten 143–166 (1982) von Holford N.H.G. und Sheiner, L.E. vorgestefit.

**[0042]** Die vorliegend definierten Wirkungen beziehen sich auf durch den Wirkstoff hervorgerufene pharmakologische Wirkungen, die durch subjektive klinische Beobachtung, wie SKAMP oder CLAM, bestimmt werden, oder durch objektive Aufzeichnung der Aktivität, z.B. durch mathematische Tests und Schulleistungen, bestimmt werden. Der CLAM-Test ist eine durch Connors, Lonz und Milch entwickelte Bewertung des Verhaltens, die soziale Anpassung oder Aufbegehren angibt, und SKAMP ist eine durch Swanson entwickelte Bewertung, die ebenfalls das Verhalten misst (Psychopharmacological Bulletin, Band 21, Seiten 887–890 (1985)).

**[0043]** Die Wirkungsmessungen in dieser Studie waren: (1) Bewertungen durch Beobachter auf einer SKAMP-Skala (während der Zeit im Klassenzimmer) und (2) Leistungen in einem computerisierten mathematischen Test. Vor Beginn der Studie wurde jedes Kind anhand des mathematischen Tests getestet und auf der Grundlage dieses Vor-Tests wurde jedem Kind während der Studie ein seinen Fähigkeiten entsprechender mathematischer Test gegeben. Morgens und abends wurden CLAM-Beurteilungen der Eltern verwendet, um ungewöhnliches Verhalten festzustellen. Die abendliche CLAM-Bewertung durch die Eltern wurde verwendet, um das Vorliegen von Wirkungen der Behandlung in den Abendstunden zu bestimmen, insbesondere Wirkungen der Behandlung auf die Uhrzeit, zu welcher das Kind einschlief, und ob der Schlaf des Kindes unterbrochen wurde. Alle Kinder trugen zudem einen Aktivitätsmonitor (Actigraph), der die Bewegungen des Kindes über den Tag aufzeichnet. Die Aktivität (Anzahl der Bewegungen pro Minute) wird elektronisch aufgezeichnet und als Funktion in Abhängigkeit der Wirkstoff-Wirkung dargestellt.



**[0044]** Die folgenden Beispiele sind lediglich illustrativ für die vorliegende Erfindung.

#### Beispiel 1

**[0045]** Eine handelsübliche Tablette mit sofortiger Freisetzung des Wirkstoffs, die aus 5 mg Methylphenidat besteht, wurde 36 Schulkindern zweimal täglich verabreicht und die vorhergesagte Plasmakonzentration in ng/ml wurde gegen die Zeit aufgetragen, wie durch die durchgezogene schwarze Linie in [Fig. 1](#) gezeigt. Die Tablette zeigt eine Peak- und Tal-Plasmakonzentration an Methylphenidat. Ein nicht-ansteigender Retard-Medikationsplan, bei dem 20 mg Methylphenidat verabreicht werden, bestehend aus 8,3 mg zur Zeit 0, gefolgt von 0,9 mg nach 1,5 Stunden, 0,9 mg nach 2 Stunden, 0,9 mg nach 2,5 Stunden, 0,9 mg nach 3 Stunden, 0,9 mg nach 3,5 Stunden, 0,9 mg nach 4 Stunden, 0,9 mg nach 4,5 Stunden, 0,9 mg nach 5 Stunden, 0,9 mg nach 5,5 Stunden, 0,9 mg nach 6 Stunden, 0,9 mg nach 6,5 Stunden, 0,9 mg nach 7 Stunden und 0,9 mg nach 7,5 Stunden, erzeugte die parallel zur X-Achse verlaufende gestrichelte Retard-Linie, wie aus [Fig. 1](#) ersichtlich. Die Tablette mit sofortiger Freisetzung und die Retard-Dosierungsform wurden mit einer Dosierungsform mit verzögerter Freisetzung, die Methylphenidat mit einem ansteigenden Profil verabreicht, verglichen. Das Profil mit ansteigender verzögerter Freisetzung entspricht einer Verabreichung von 4,2 mg zum Zeitpunkt 0, 1,1 mg nach 1,5 Stunden, 1,1 mg nach 2 Stunden, 1,2 mg nach 2,5 Stunden, 1,2 mg nach 3 Stunden, 1,3 mg nach 3,5 Stunden, 1,3 mg nach 4 Stunden, 1,5 mg nach 4,5 Stunden, 1,5 mg nach 5 Stunden, 1,8 mg nach 5,5 Stunden, 1,8 mg nach 6 Stunden und 2,0 mg nach 6,5 Stunden und erzeugt die der verzögerten ansteigenden Abgabe entsprechende gepunktete Linie, die in [Abb. 2](#) gezeigt wird.

**[0046]** Die Ergebnisse der klinischen Studien zeigten, dass Patienten, denen eine Dosierungsform ohne Methylphenidat, ein Placebo, verabreicht wurde, große Schwankungen in ihrem Verhalten zeigten, wie beispielsweise ihrer Aktivität, unangebrachtem Verhalten, geringer Aufmerksamkeit, schlechten mathematischen Ergebnisse und einem Desinteresse an der Schule. Die Patienten, denen eine verzögerte, nicht-ansteigende Dosierung von Methylphenidat verabreicht wurden, zeigten eine Verringerung der Aktivität, bessere mathematische Ergebnisse und eine Verringerung des unangebrachten Verhaltens. Jedoch waren diese Effekte begleitet von der Entwicklung von akuter Toleranz beim Patienten. Der Patient, dem gemäß der vorliegenden Erfindung Methylphenidat mit einem kontrolliert verzögerten ansteigenden Profil verabreicht wurde, zeigte die gewünschte therapeutische Wirkung ohne Toleranz. Die beiliegenden Figuren stellen die Ergebnisse der oben beschriebenen Studie dar. In den [Fig. 3](#), [Fig. 4](#) und [Fig. 5](#) entsprechen die Linien mit nicht ausgefüllten Kreisen einem Placebo, die ausgefüllten Kreise entsprechen einer Dosierungsform mit sofortiger Freisetzung, die zweimal täglich verabreicht wird, die ausgefüllten Quadrate entsprechen einem verzögerten, nicht-ansteigenden Dosierungsprofil und die nicht ausgefüllten Quadrate entsprechen einem verzögerten ansteigenden Abgabeprofil, gemäß der vorliegenden Erfindung. Die SKAMP- und CLAM-Ergebnisse sind weiter oben definiert und die Zeiten sind wie in den Figuren angegeben. [Fig. 3](#) beschreibt die beobachteten Verhaltensweisen, [Fig. 4](#) beschreibt die unaufmerksame Überaktivität und [Fig. 5](#) beschreibt die kombinierten Aufmerksamkeitsergebnisse der Studie.

#### Beispiel 2

**[0047]** Es wird eine Methode zur Verabreichung eines Wirkstoffs mit einer verzögert ansteigenden Freisetzungsgeschwindigkeit bereitgestellt, indem man eine Dosierungsform verabreicht, die in Form einer pharmazeutisch verträglichen zweiteiligen Gelatine kapsel hergestellt wurde, und eine Vielzahl runder Kügelchen umfasst. Die Kapsel umfasst eine Reihe von Kügelchen, die aus einer Abfolge von 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2 und 2,25 mg des Wirkstoffs in jedem unterschiedlichen Kügelchen, die entsprechend mit einer Abfolge von 0,5, 1, 1,5, 2,5, 3 und 3,25 mm eines polymeren Poly(2,2-dioxo-trans-1,4-cyclohexan-dimethylen-tetrahydrofurans) überzogen waren. Wenn die Kügelchen in der Umgebung des Gastrointestinaltrakts erodiert werden, geben sie den Wirkstoff mit einer verzögerten, mit der Zeit ansteigenden Abgabegeschwindigkeit ab. Die Wirkstoffe, die durch diese Methode verabreicht werden können, umfassen einen unter Amphetamin, Dextroamphetamin, Methamphetamin, Methylphenidat, Phenylisopropylamin und Pemolin ausgewählten Vertreter. Vorschriften zur Beschichtung werden in J. Am. Phar. Assoc., Sci. Ed., Vol. 48, Seiten 451–454 (1959) und in U.S. Patent Nr. 2,799,241 offenbart.

#### Beispiel 3

**[0048]** Durch die vorliegende Erfindung wird ein den Wirkstoff freisetzendes Darreichungssystem bereitgestellt, wodurch ein zeitlich ansteigendes Profil der Konzentration an Methylphenidat im Plasma erzeugt wird,



das die Toleranz im Wesentlichen überwindet und die gewünschten pharmakologischen Wirkungen des stimulierenden Methylphenidat über die gewünschte Zeit aufrechterhält. Um beispielsweise ein zeitabhängiges Wirkungsprofil zu erreichen, das dem für drei Dosierungen mit sofortiger Freisetzung, die über 12 Stunden täglich alle 4 Stunden (TID, dreimal täglich) verabreicht werden, ähnlich ist, überwindet ein Abgabesystem, das Methylphenidat-Plasmakonzentrationen in den unten aufgelisteten Bereichen erzielt, die Toleranz und hält die pharmakologische Wirkung aufrecht. Um ein Abgabesystem zu erzeugen, das zwei Dosierungen mit sofortiger Freisetzung, die im Abstand von 4 Stunden verabreicht werden, entspricht, kann die Freisetzungsgeschwindigkeit verkürzt werden, und entsprechend kann für eine längere Dauer die Konzentration erhöht werden. Das Abgabeprofil erläutert beispielhaft den Wirkstoff und die pharmakologische Wirkung. Jedoch bleibt das Konzept steigender Konzentration dasselbe.

**[0049]** Tabelle 1 stellt diesen Bereich als Anteil der simulierten TID-Konzentrationen bereit. Die anliegenden Figuren zeigen Variationen des ansteigenden Profils in Überlagerung mit den TID- und den ansteigenden (ASCEND) Referenz-Behandlungsprofilen.

Zeit (h)	TID-Konzentration (ng/ml)	Bereich des ansteigenden Profils (Anteil der TID-Konzentration)	
		niedrig-hoch	
1,5	4,8 (Peak)	0,75	0,90
3,0	3,8	1,07	1,37
4,0	2,8 (Tal)	1,32	2,29
5,5	6,5 (Peak)	0,80	1,20
7,0	4,8	1,42	1,81
8,0	3,6 (Tal)	2,17	2,50
9,5	7,0 (Peak)	1,10	1,23
11,0	5,2	1,00	1,38
12,0	3,9	0,97	1,54
15,0	1,7	1,00	1,94

**[0050]** Die beiliegenden Figuren zeigen die therapeutischen Vorteile, die durch die vorliegende Erfindung erhalten werden. [Fig. 6](#) zeigt eine simulierte Methylphenidat-Plasmakonzentration bei einer dreimal täglichen 30 mg Dosis (durchgehende Linie), einer ansteigenden Behandlung von 36 mg (gestrichelte Linie) und einer osmotisch kontrollierten 36 mg Dosierung (gepunktet gestrichelte Linie). [Fig. 7](#) zeigt die Methylphenidat-Plasmakonzentration, wie in [Fig. 6](#), mit der Ausnahme, dass in [Fig. 7](#) die osmotisch kontrollierte Dosierung 38 mg beträgt. [Fig. 8](#) zeigt die Methylphenidat-Plasmakonzentration, wie in [Fig. 6](#), mit der Ausnahme, dass in [Fig. 8](#) die osmotisch kontrollierte Dosis 40 mg beträgt. [Fig. 9](#) zeigt 30 mg, die dreimal täglich verabreicht werden (durchgezogene Linie), eine ansteigende Dosierung aus einer Dosierungsform mit 36 mg Wirkstoff einmal täglich (gestrichelte Linie) und eine Dosierungsform mit einer sofortigen 8 mg Dosierung und einer verzögerten ansteigenden Dosierung von 26 mg (gestrichelt gepunktete Linie). [Fig. 10](#) zeigt die Methylphenidat-Plasmakonzentration, wie [Fig. 9](#), mit der Ausnahme, dass die Dosierungsform, die durch die gestrichelt gepunktete Linie dargestellt ist, eine Dosierung von 9 mg mit sofortiger Freisetzung umfasst und eine ansteigende Dosierung von 24 mg an Methylphenidat. [Fig. 11](#) entspricht den vorherigen Figuren, mit der Ausnahme, dass die gepunktet gestrichelte Linie eine sofort freigesetzte Dosierung von 8 mg und eine ansteigende Dosierung von 25 mg an Methylphenidat darstellt. [Fig. 12](#) entspricht den obigen Figuren, mit der Ausnahme, dass die gepunktet gestrichelte Linie eine sofortige Dosierung Methylphenidat von 8 mg, gefolgt von einer verzögerten ansteigenden Dosierung von 25 mg an Methylphenidat darstellt. [Fig. 13](#) entspricht der obigen Abbildung unter klinischen Bedingungen, wie dargelegt, mit der Ausnahme, dass in dieser Studie die gepunktet gestrichelte Linie eine sofortige Dosierung von 8 mg Methylphenidat, gefolgt von einer kontrolliert ansteigenden Dosierung von 24 mg an Methylphenidat darstellt.

#### Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zubereitung in einer Dosierungsform, umfassend eine Dosis eines unter Methylphe-

nidat, Amphetamin, Dextroamphetamin, Methamphetamin, Phenylisopropylamin, Pemolin und pharmazeutisch verträglichen Salzen davon ausgewählten Wirkstoffs im Gemisch mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger, wobei die Dosierungsform Wirkstofffreisetzende Kügelchen umfasst und geeignet ist, den Wirkstoff über 4 bis 8 ½ Stunden in einer kontinuierlich zunehmenden Freisetzungsgeschwindigkeit pro Stunde abzugeben.

2. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, wobei die Dosierungsform geeignet ist, den Wirkstoff in einer gesteuert zunehmenden Dosis über eine längere Zeitspanne abzugeben, um die therapeutische Wirkung des Wirkstoffs zu erhalten und gleichzeitig die Ausbildung einer akuten Toleranz beim Patienten im Wesentlichen zu vermeiden.

3. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Kügelchen mit einem die Freisetzungsgeschwindigkeit steuernden Polymer überzogen sind.

4. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, umfassend 1 mg bis 500 mg Wirkstoff.

5. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Wirkstoff über 16 Stunden in einer verzögerten und kontinuierlich ansteigenden Dosis von 100 ng bis 375 mg freigesetzt wird.

6. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, zur Anwendung zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizitstörungen.

7. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, zur Anwendung zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen.

8. Verwendung eines unter Methylphenidat, Amphetamin, Dextroamphetamin, Methamphetamin, Phenylisopropylamin, Pemolin und pharmazeutisch verträglichen Salzen davon ausgewählten Wirkstoffs zur Herstellung eines Arzneimittels zur Anwendung zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizitstörung bei einem Patienten, wobei das Arzneimittel Wirkstofffreisetzende Kügelchen umfasst und den Wirkstoff über 4 bis 8 ½ Stunden in einer kontinuierlich zunehmenden Freisetzungsgeschwindigkeit pro Stunde abgibt.

9. Verwendung nach Anspruch 8, wobei das Arzneimittel dem Patienten oral verabreicht wird und 100 ng bis 500 mg des Wirkstoffs über 16 Stunden in einer verzögerten und kontinuierlich ansteigenden Dosis abgibt.

10. Verwendung nach Anspruch 8 oder 9, zur Verminderung oder vollständigen Kompensation der Toleranz gegenüber dem Wirkstoff bei einem Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizitstörung.

11. Verwendung nach einem der Ansprüche 8 bis 10, zur Erhaltung der therapeutischen Wirkung des Wirkstoffs bei einem Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizitstörung, der eine Toleranz gegenüber dem Wirkstoff erwirbt.

Es folgen 13 Blatt Zeichnungen

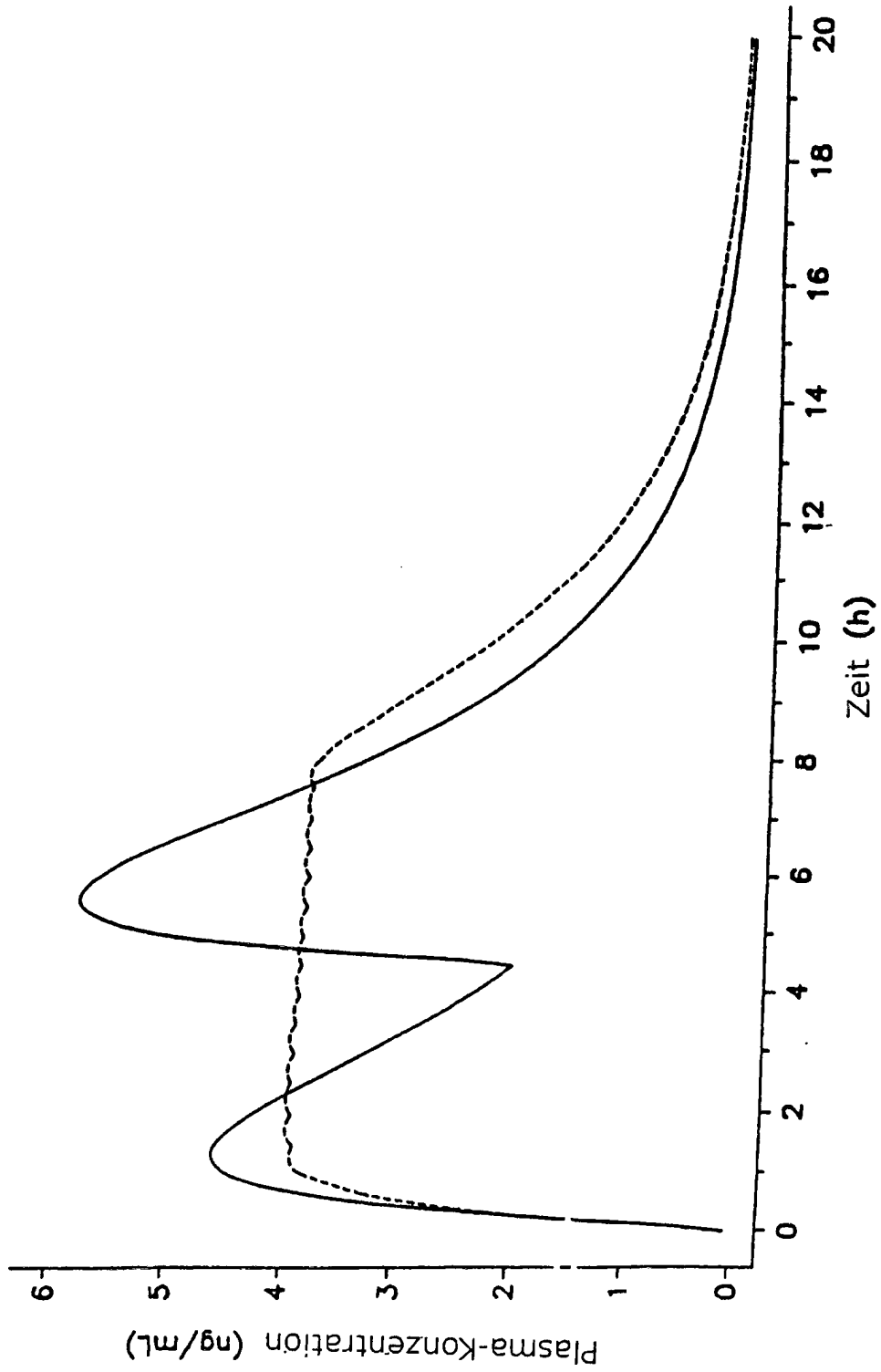


Abb. 1

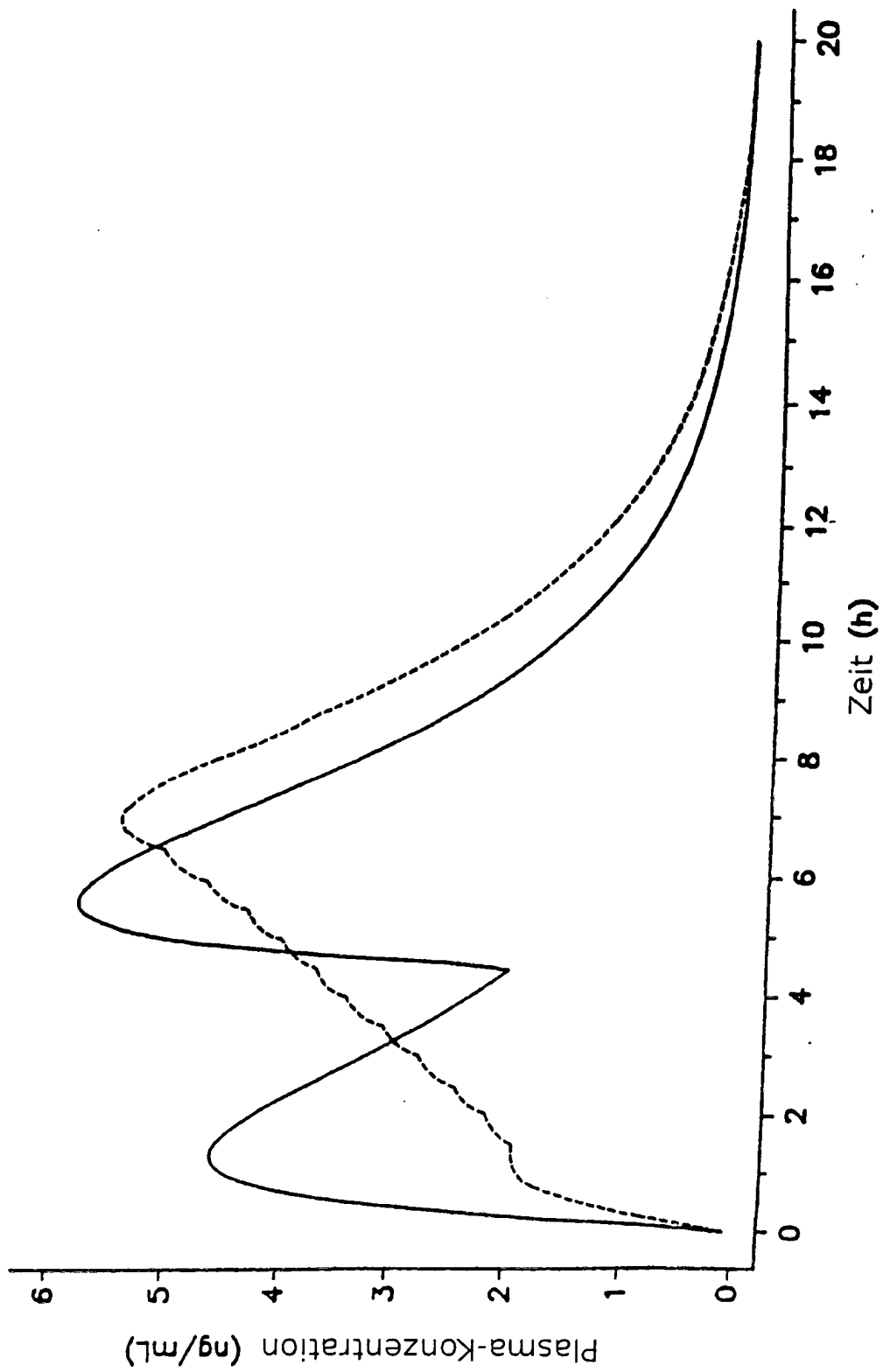


Abb. 2

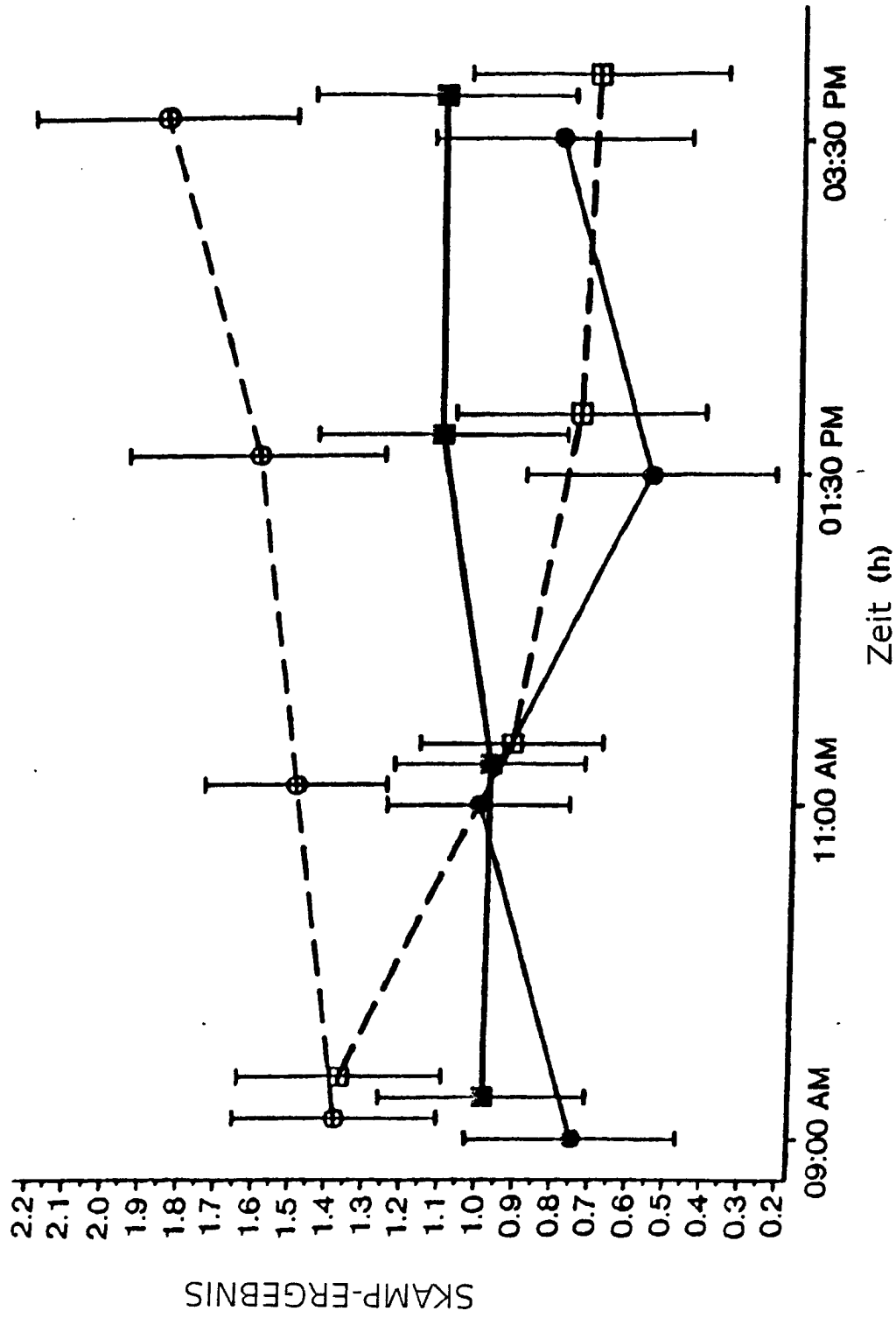


Abb. 3

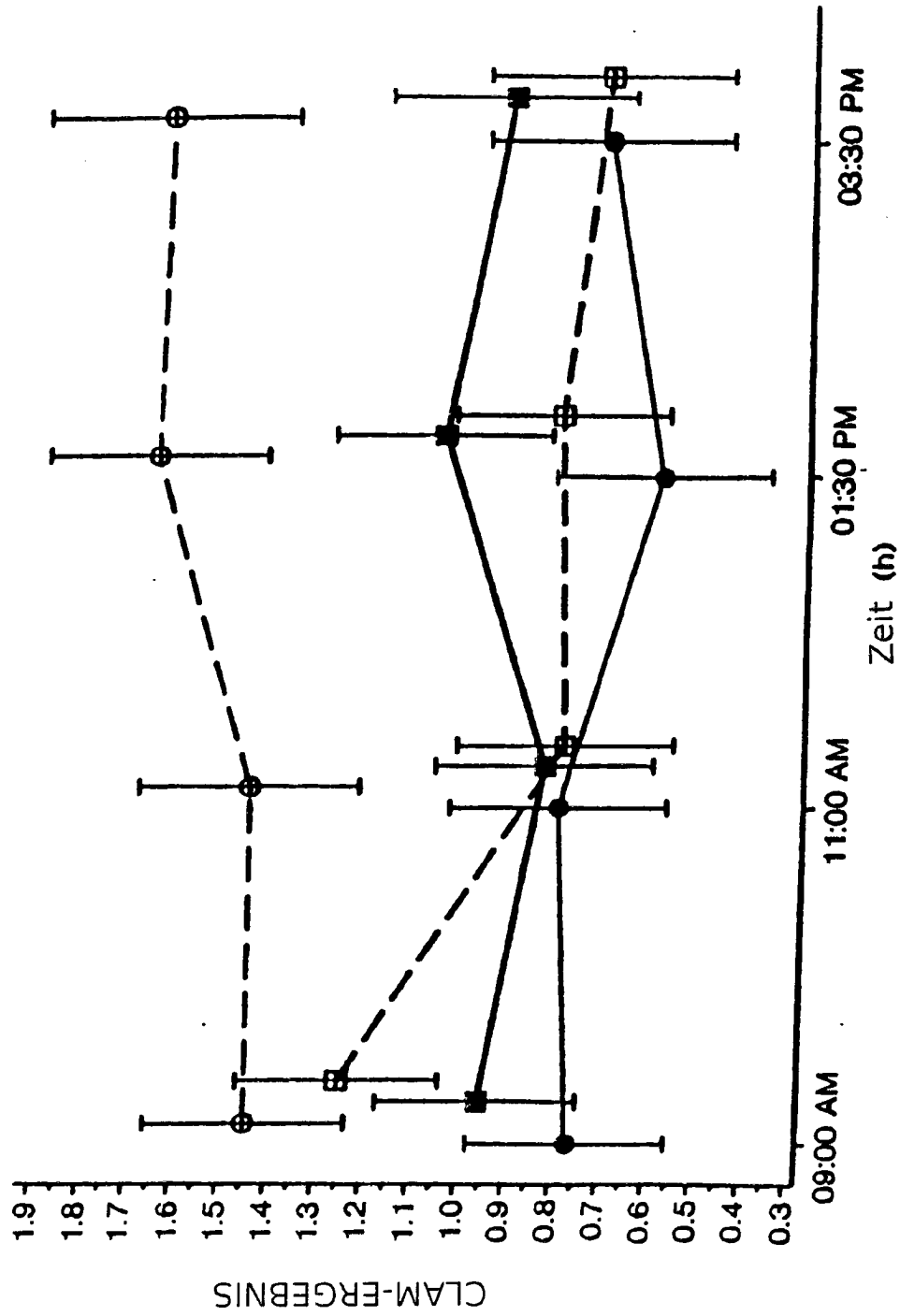


Abb. 4

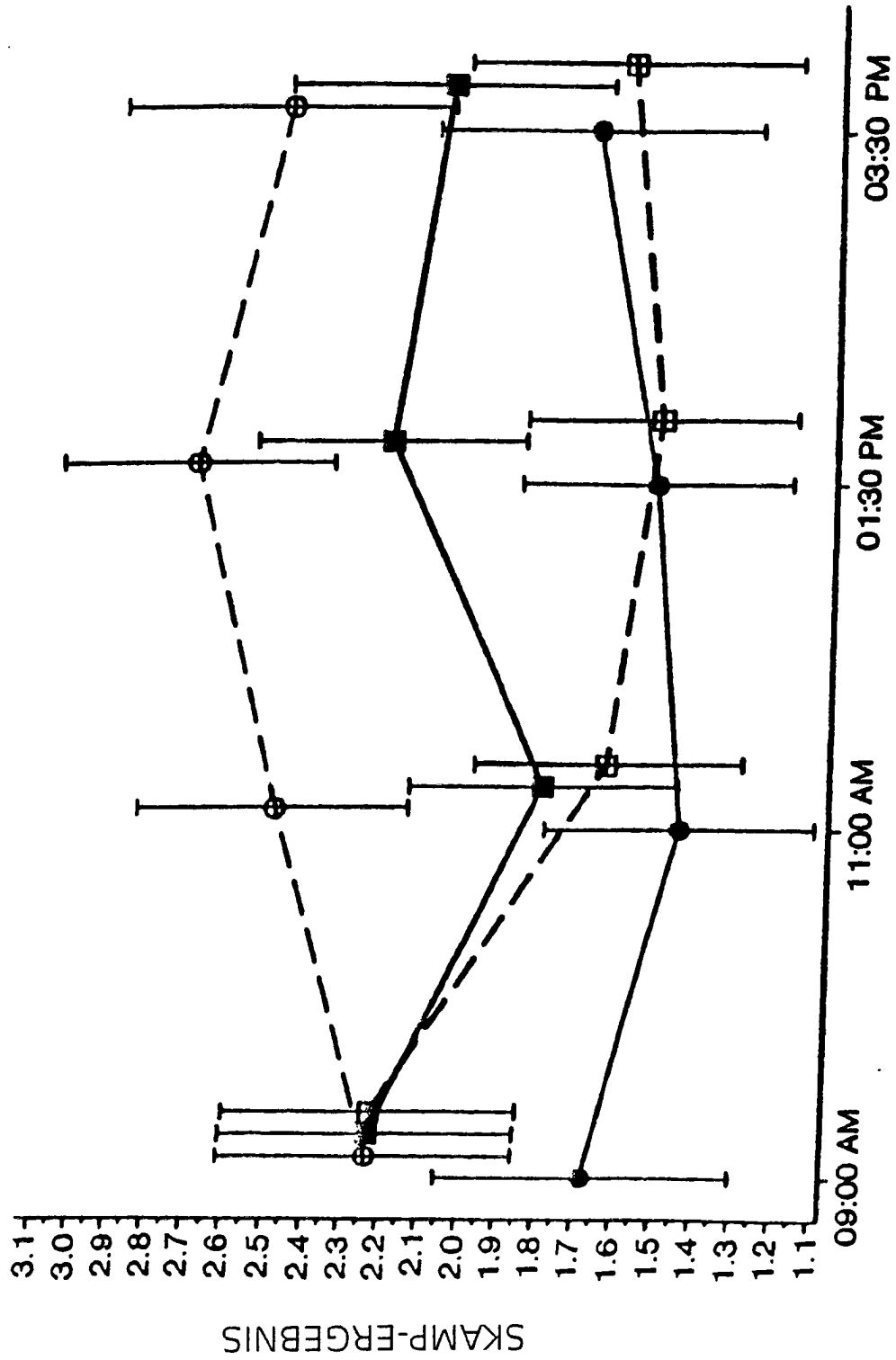


Abb. 5



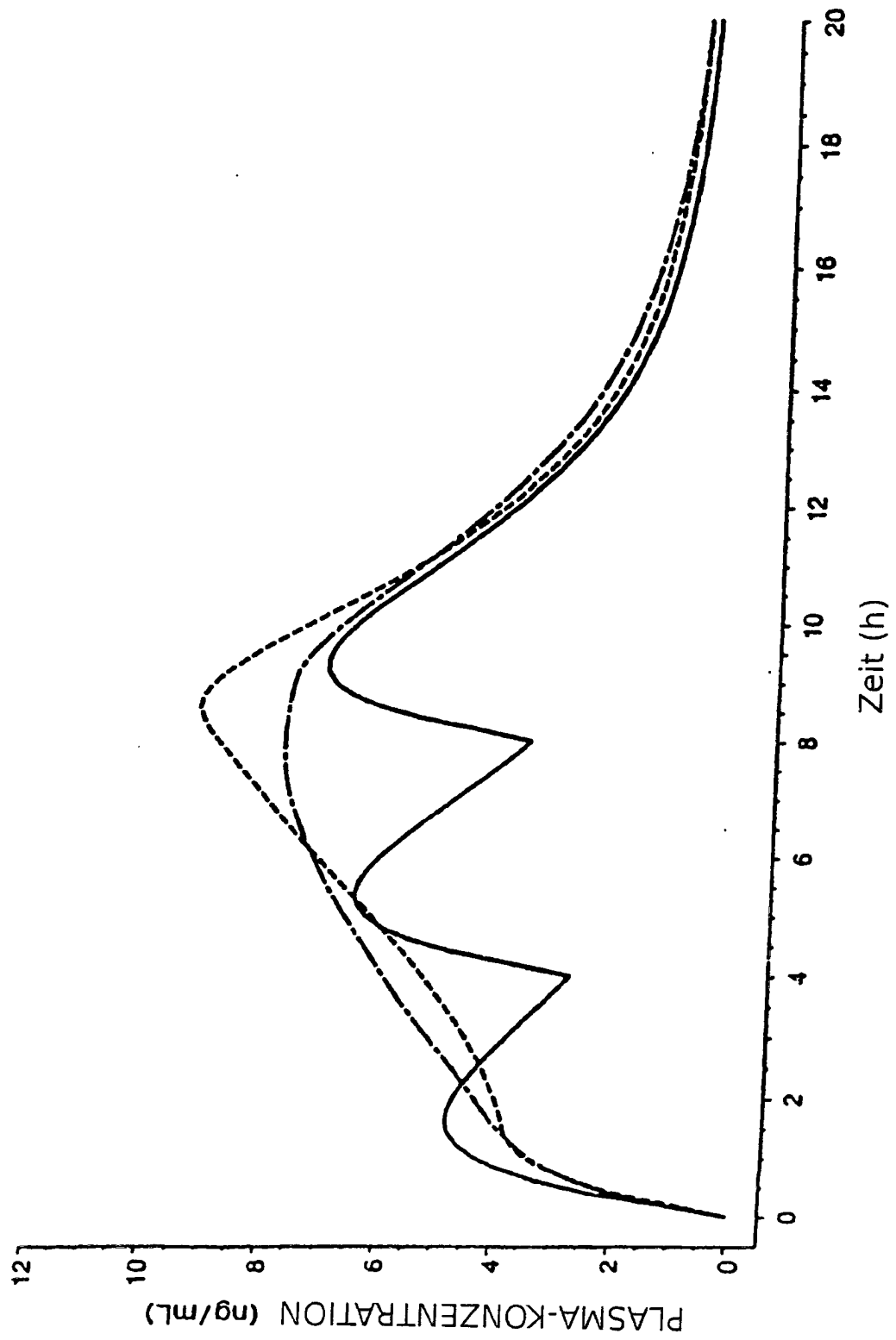


Abb. 6

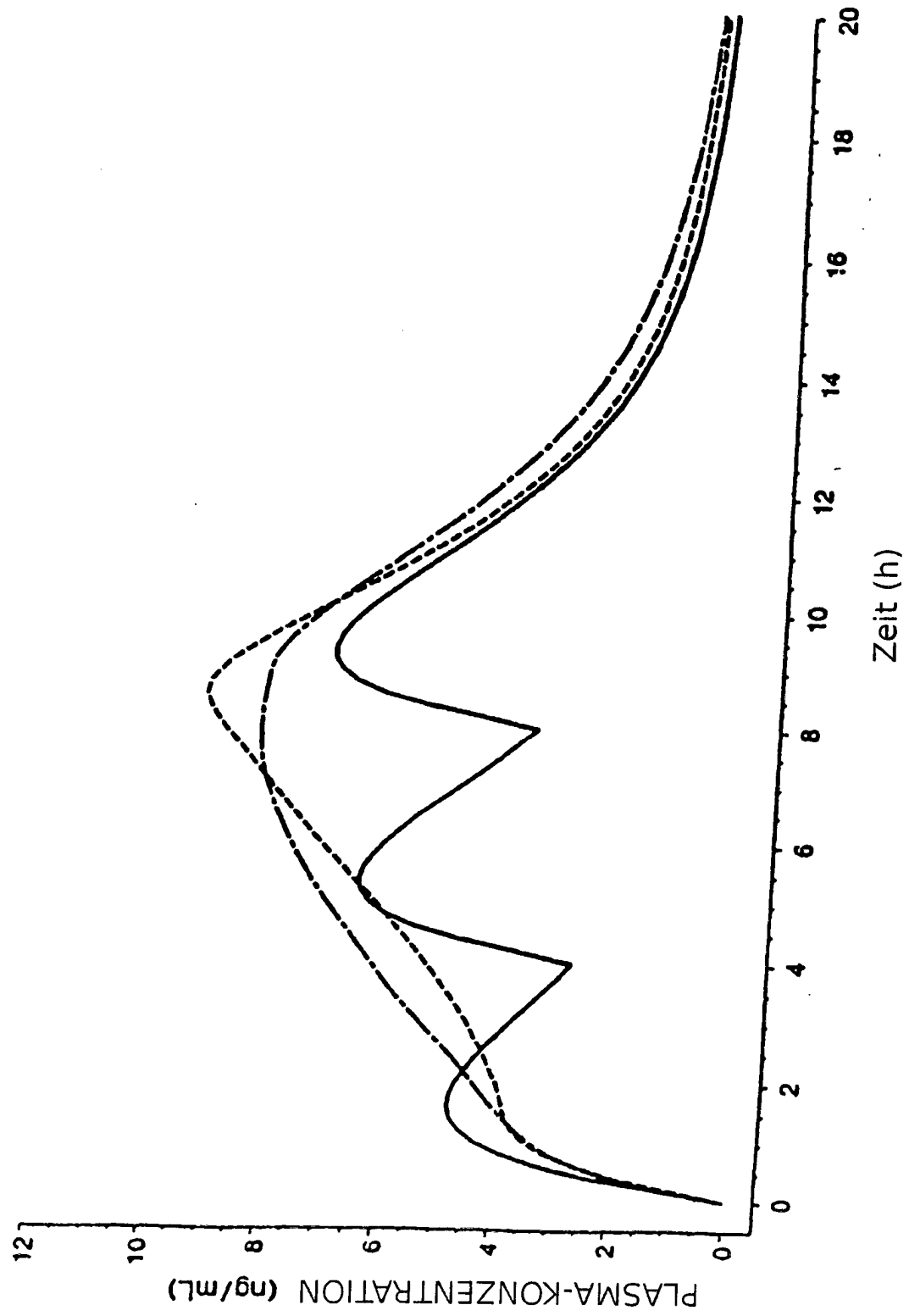


Abb. 7

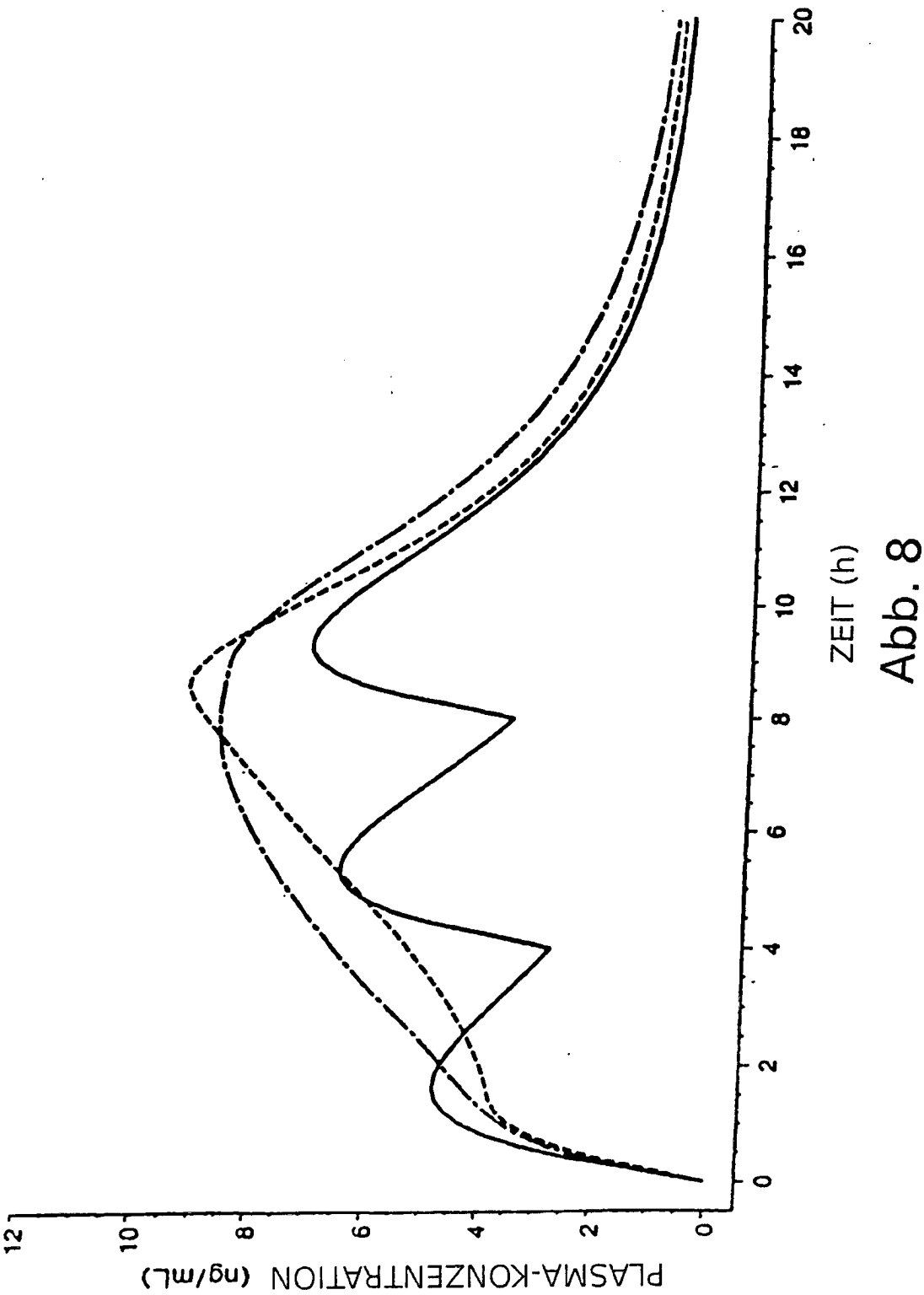


Abb. 8

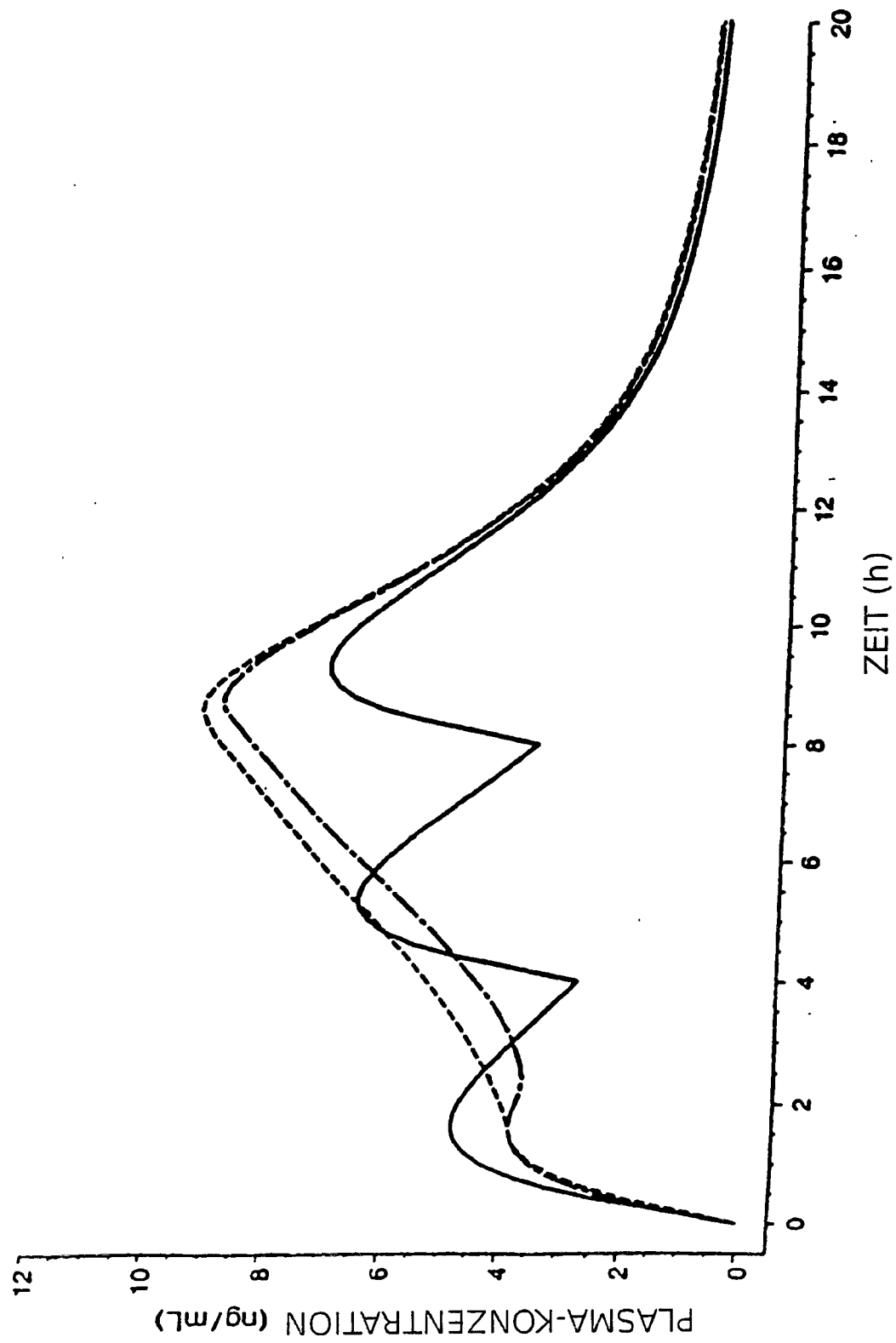


Abb. 9

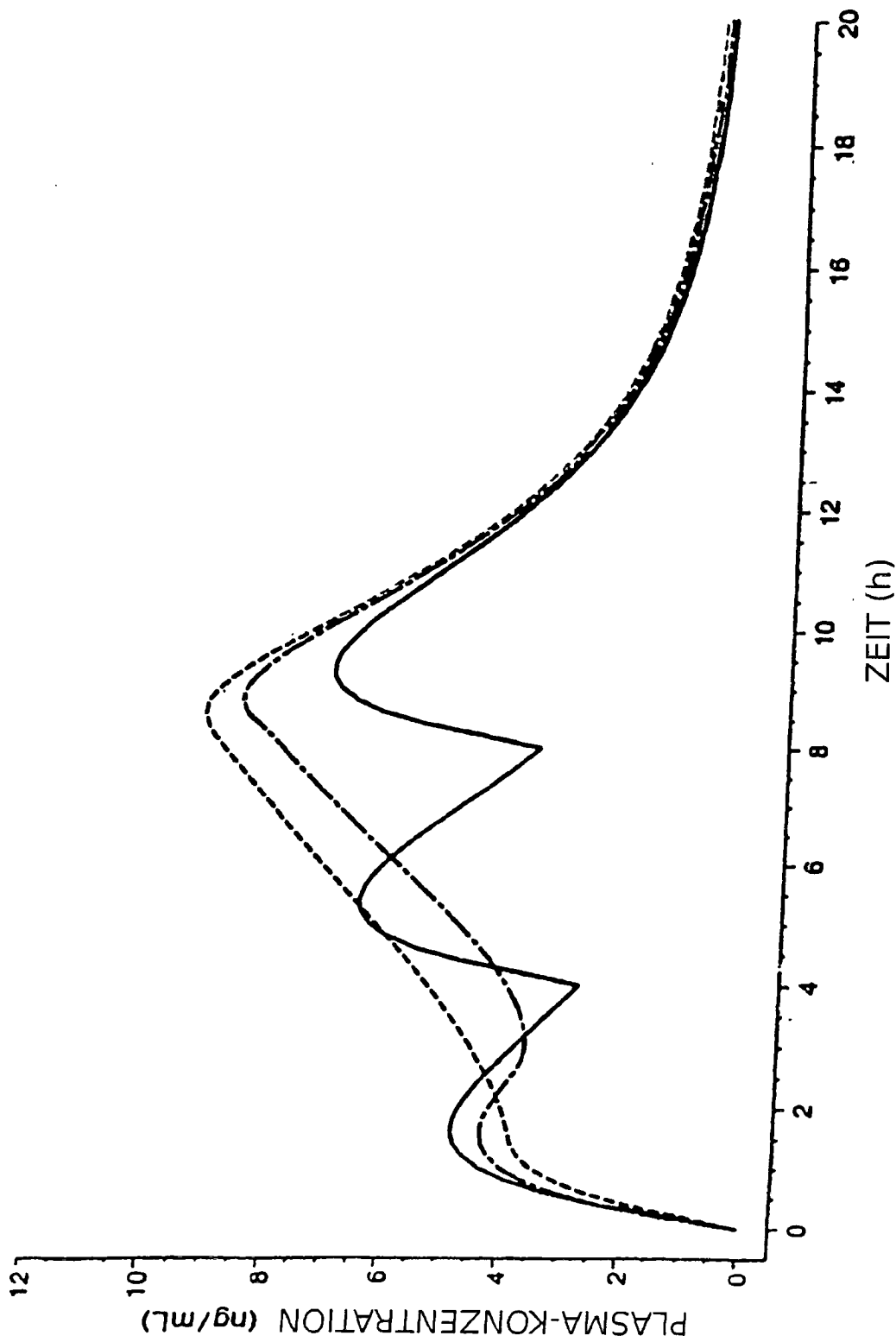


Abb. 10

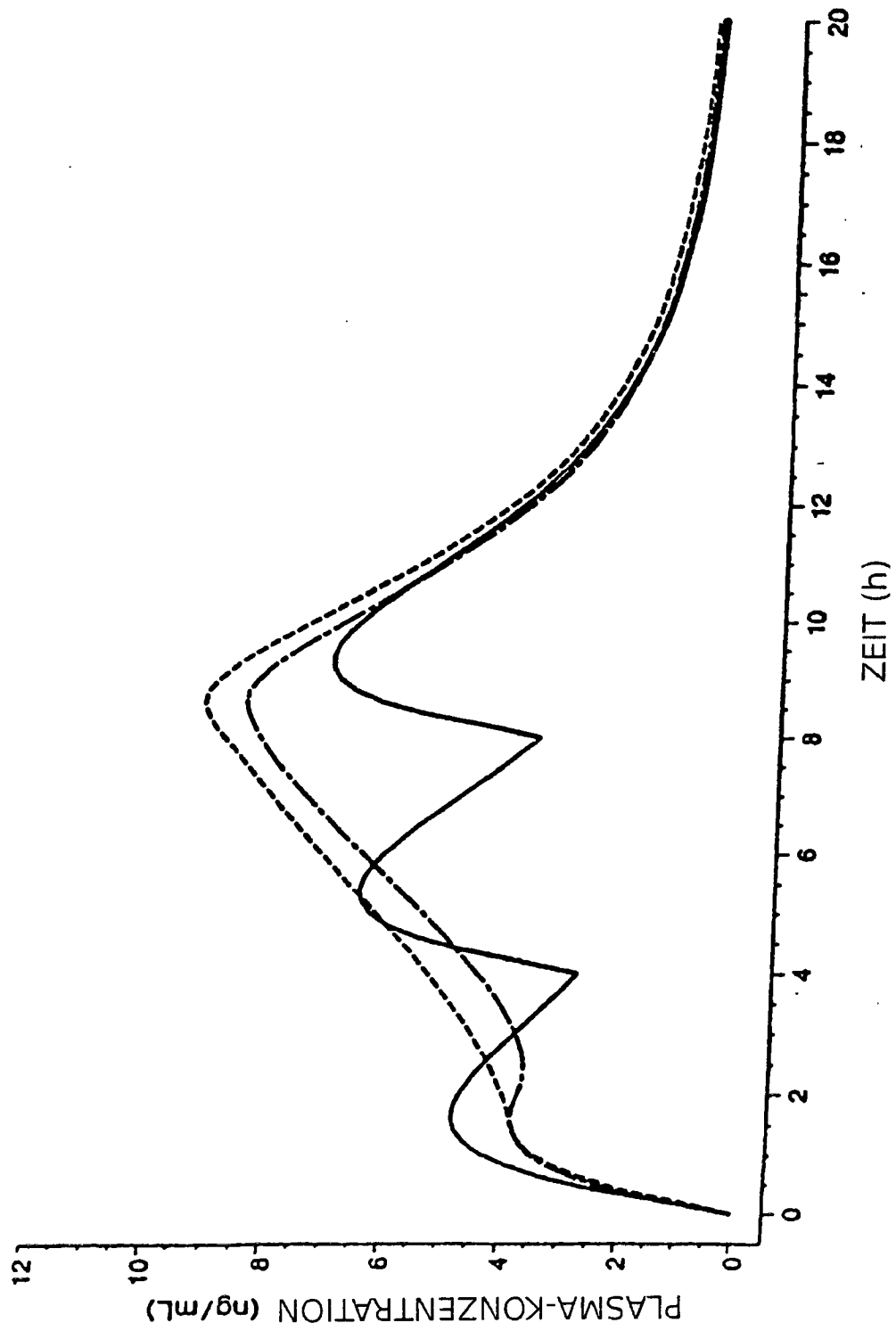


Abb. 11

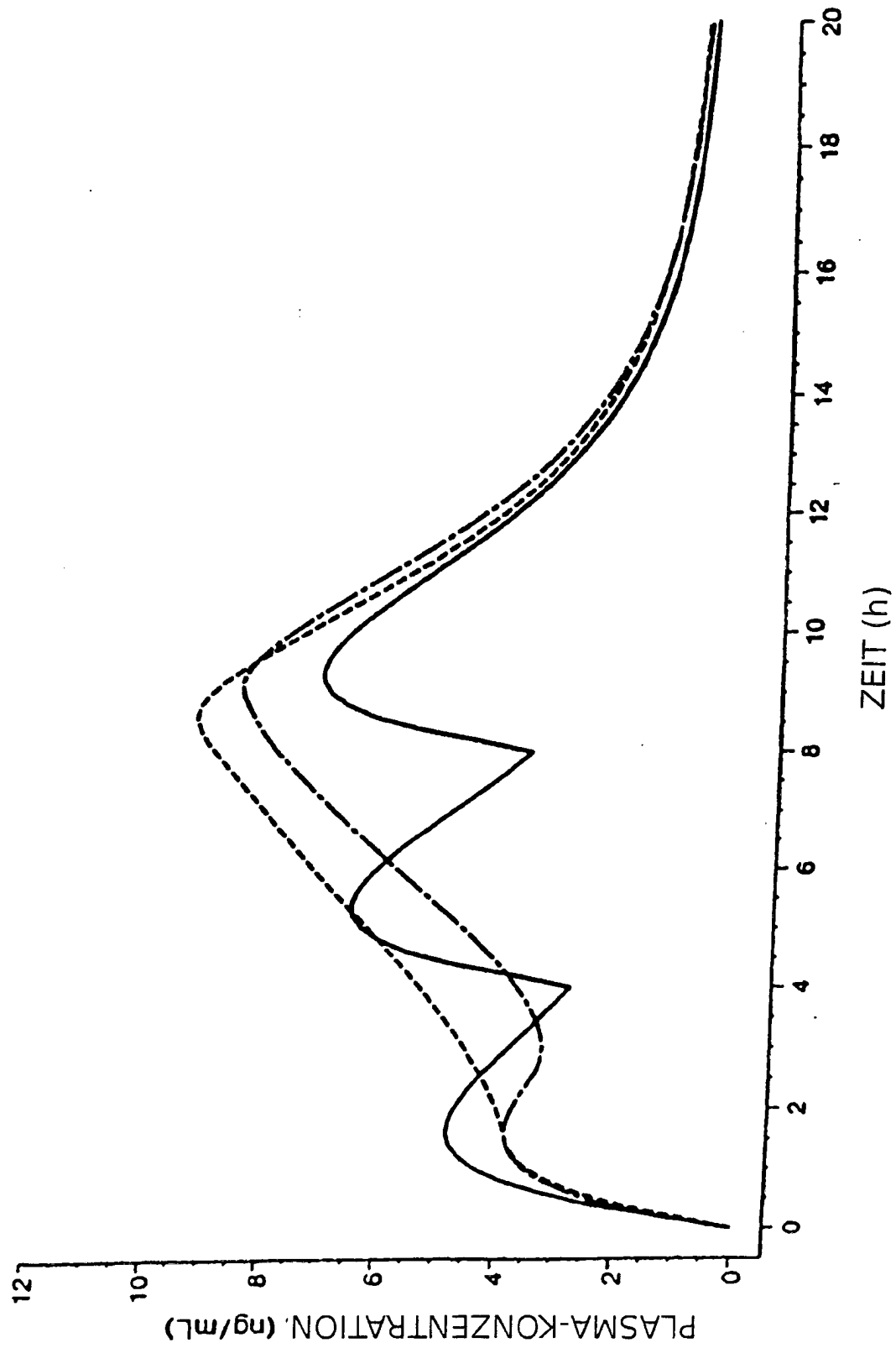


Abb. 12



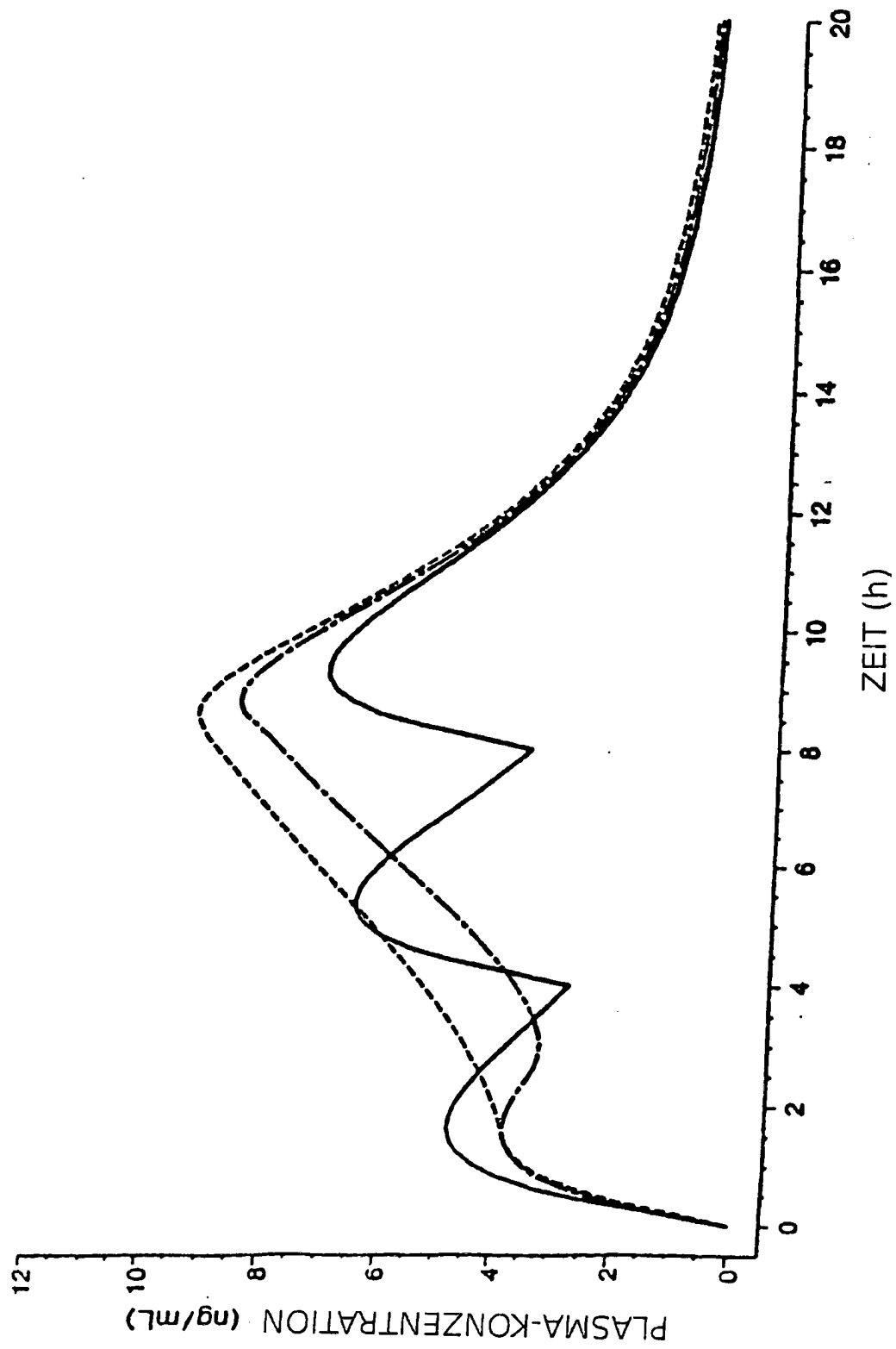


Abb. 13