



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 06 284 T2 2004.07.29**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 239 858 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 06 284.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB00/04838**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 985 589.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/043730**

(86) PCT-Anmeldetag: **15.12.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **21.06.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **18.09.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **29.10.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.07.2004**

(51) Int Cl.7: **A61K 31/445**
A61P 25/08

(30) Unionspriorität:

9929981	17.12.1999	GB
0019061	03.08.2000	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, TR**

(72) Erfinder:

**DAVIDSON, Elizabeth Janina, Slough, GB; CRAIG,
Fiona, Tunbridge Wells, Kent TN1 2HS, GB**

(54) Bezeichnung: **ARZNEIMITTEL ZUR BEHANDLUNG KONVULSIVISCHER ZUSTÄNDE**

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 Behandlung von Epilepsie und anderer Krampfstörungen, bipolarer Störung und Narkolepsie.

Allgemeiner Stand der Technik

[0002] Bestehende Therapien von Epilepsie weisen eine Vielzahl damit verbundener Probleme auf. Beispielsweise steht Epilim® (Natriumvalproat) in Verbindung mit Leberstörungen, einschließlich zum Tod führendem Leberversagen und konnte als mit anderen Medikamenten, wie etwa Monoaminoxidasehemmern, interagierend nachgewiesen werden. Schläfrigkeit und Sedierung sind unter den Nebeneffekten auf das ZNS, die für Epanutin® (Phenytoin) und das Benzodiazepin Valium® (Diazepam) festgestellt wurden. Für Medikamente mit der Fähigkeit hepatische Enzyme zu hemmen, wie etwa Cimetidin und Omeprazol, konnte gezeigt werden, dass sie den Abbau von Benzodiazepinen vermindern und deren Wirkung potenzieren.

[0003] Ein weiteres Problem bei den bestehenden Anti-Epilepsie-Behandlungen ist die Mitwirkung des Patienten. Die meisten der oralen Behandlungen erfordern wiederholte Verabreichungen am Tag, und es ist nicht ungewöhnlich, dass Verabreichungen fälschlicherweise oder versehentlich aus logistischen Gründen ausgelassen werden.

[0004] Neuere Untersuchungen am Menschen haben gezeigt, dass antikonvulsive Arzneimittel eine gewisse Wirksamkeit bei bipolaren Störungen aufweisen (Scrip, Nr. 2484, 22. Oktober 1999). Die derzeit häufigste Behandlungsart, Lithium, weist Nachteile auf. Beispielsweise ist es nur bei 50% der Patienten wirksam, die Überwachung der Blutgehalte ist erforderlich und seine Anwendung verursacht Nebenwirkungen, die zu geringer Patienten-Komplianz führen.

[0005] d,1-threo-Methylphenidat (d,1-MPH) ist als Ritalin® erhältlich. Das „ABPI Compendium of Data Sheets and Summaries of Product Characteristics (1999–2000)“ stellt fest, dass „Ritalin mit Vorsicht bei Patienten mit Epilepsie verwendet werden sollte, da klinische Nachweise gezeigt haben, dass es eine Erhöhung der Anfallhäufigkeit bei einer geringen Anzahl solcher Patienten hervorrufen kann“. Siehe auch „US Physicians' Desk Reference“.

[0006] Patrick et al, J. Pharm. Exp. Ther. 24:152–158 (1987) merken an, dass die pharmakologische Wirkung von d,1-MPH bei Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) die Eigenschaft des d-Enantiomers (d-MPH) ist, da keine Wirkung seitens des 1-Enantiomers (1-MPH) nachgewiesen werden konnte; siehe auch Srinivas et al, Clin. Pharm. Ther. 52:561–8 (1992). Es wurde auch gefunden, dass nach oraler Verabreichung das 1-Enantiomer bevorzugt metabolisiert wird, so dass der Plasmaspiegel des d-Enantiomers im allgemeinen höher ist als der des 1-Enantiomers (Aoyama et al, Eur. J. Clin. Pharm. 44:79–84 (1993); Hubbard et al, J. Pharm. Sci. 78: 944–7 (1989)), und dass sehr wenig 1-MPH in den Blutkreislauf gelangt oder dem Gehirn zugänglich wird.

[0007] Intravenöse Verabreichung von d,1-MPH hat ähnliche Plasmaspiegel der beiden Enantiomere für etwa 1,5 Stunden nach der Dosierung ergeben, nach denen die Spiegel voneinander abweichen (Srinivas, Pharm. Res. 10:14–21 (1993)). Ding et al, Psychopharmacology 131:71–78 (1997) hat gezeigt, dass 1-MPH im Hirn nach intravenöser Dosierung nachgewiesen wird.

[0008] WO-A-99/30694 offenbart die topische Anwendung von d,1-MPH unter Anwendung im wesentlichen von Kinetiken nullter Ordnung. Ein Beispiel einer topischen Zusammensetzung umfasst das Medikament in einer adhäsiven Grundlage.

Zusammenfassung der Erfindung

[0009] Die vorliegende Erfindung basiert auf der Entdeckung, dass 1-MPH als Antikonvulsivum (Krampfmittel) verwendet werden kann, z.B. zur Behandlung von Patienten, die unter Epilepsie leiden, oder um bipolare Störungen oder Narkolepsie zu behandeln, insbesondere, wenn es auf andere als orale Weise verabreicht wird. Gemäß eines zweiten Aspektes der Erfindung umfasst eine topische Zusammensetzung 1-MPH und einen geeigneten Trägerstoff.

[0010] Es wurde überraschenderweise gefunden, dass das 1-Enantiomer pharmakologische Aktivität besitzt, die im allgemeinen der des d-Enantiomers und des Racemats ähnelt. Die beiden Enantiomere und das Racemat induzierten ähnliche stimulierende Effekte im Irwin-Observations-Test, der hauptsächlich Erregung mit Anzeichen von Hypersensitivität auf externe Stimulation hin, Stereotypien mit Treten der Vorderpfoten, Mydriasis und Hyperthermie einschließt. Vielleicht sogar noch überraschender für ein Stimulans konnte herausgefunden werden, dass das 1-Enantiomer antikonvulsive Wirkung in einem Tiermodell, dem Pentylentetrazol(PTZ)-Anfalltest, besitzt, eine Eigenschaft, die von dem d-Enantiomer nicht gezeigt wurde.

[0011] Beim Irwin-Profil wurde keine Sedierung mit den für den PTZ-Test verwendeten Dosierungen von 1-MPH festgestellt. Leichte Anzeichen von Stimulation wurden mit Dosierungen, die antikonvulsive Wirkungen aufweisen, festgestellt, aber diese waren nur ein wenig ausgeprägter als solche, die mit Dosierungen erhalten wurden, die äquivalent zu der therapeutischen Dosierung des Racemats auf mg/kg-Basis waren. Es wurde auch herausgefunden, dass 1-MPH auf Barbiturat-induzierten Schlaf antagonistisch wirkt.

[0012] Zusätzlich wurde gefunden, dass bei der Maus 1-MPH nicht mit Leberschäden in Beziehung steht, beurteilt durch erhöhten Plasmaspiegel von Alaninaminotransferase und mikroskopische Untersuchung auf Lebernekrose und auch, dass 1-MPH wenig oder keine Wirkung auf die Funktionen der Cytochrom-P₄₅₀-Subtypen 1A2, 2E1 und 3A4 aufwies. In sehr hohen Dosierungen wurde eine gewisse Hemmung der Cytochrom-P₄₅₀-Subtypen C8/9, 2C18/19 und 2D6 festgestellt, jedoch waren die zur Hemmung der Enzymaktivitäten erforderlichen Konzentrationen (100µm) wesentlich größer als die Maximumkonzentrationen, die in vivo auftreten können und daher klinisch nicht relevant zu sein scheinen.

[0013] Diese Erkenntnisse weisen auf ein geringes Potential von 1-MPH hin, in Verbindung mit Nebeneffekten auf die Leber, Sedierung oder signifikanten Medikamentenwechselwirkungen zu stehen. Weiterhin kann die Möglichkeit der topischen Dosierung, mit dem Potential, die Dosierungshäufigkeit einzuschränken und die Therapie zur Schlafenszeit weiterzuführen, das mit den bestehenden Anti-Epilepsie-Behandlungen einhergehende Problem der Patienten-Komplianz beseitigen.

Beschreibung der Erfindung

[0014] Wie oben erwähnt, hat das PTZ-Modell gezeigt, dass subkutan verabreichtes 1-MPH antikonvulsives Potential besitzt. Zur Überwindung des präsystemischen Metabolismus von 1-MPH, der bei oraler Verabreichung auftritt, und um möglichen Problemen bei der Patienten-Komplianz entgegenzuwirken, kann 1-MPH in topischer Form bereitgestellt werden.

[0015] Die topische Anwendung von Medikamenten ergibt viele Vorteile gegenüber herkömmlicher oraler Verabreichung. Die Vorteile schließen Bequemlichkeit, ununterbrochene Therapie, verbesserte Patienten-Komplianz, vereinfachten Abbruch, Ausschließen von präsystemischem Metabolismus, einen hohen Grad der Kontrolle über die Blutkonzentration des Medikaments und verbesserte generelle Therapie ein.

[0016] Das 1-MPH kann mit denselben Mitteln verabreicht werden, die für d,1-MPH bekannt sind, z. B wie in WO-A-99/30694 beschrieben. Auf diese Weise können im wesentlichen Kinetiken nullter Ordnung bei Verabreichung über die Haut oder die Mucosa über einen Zeitraum von wenigstens 10 Stunden erreicht werden.

[0017] Das 1-MPH kann auch durch jegliches andere herkömmliche Verfahren der topischen Anwendung auf jede Stelle des Körpers zugeführt werden. Herkömmliche Dosierungsparameter können angewandt werden, das heißt solche, die dem Fachmann bekannt oder seiner Praxis angepasst sind.

[0018] Bekannte topische Formulierungen umfassen Emulsionen, Suspensionen, Lösungen, Cremes, Salben und viele weitere mit oder ohne Trägerstoff, wie etwa einem subkutanen Implantat, Zäpfchen, Pflaster oder Applikator. Die angemessenste Formulierung und deren Verabreichung ist dem Fachmann geläufig oder kann leicht von diesem bestimmt werden. In entsprechender Weise kann die angemessene Dosierung in Hinsicht auf herkömmliche Faktoren, wie etwa den Zustand des Patienten, die Schwere der Erkrankung, die Anzahl und Art der Anwendungen etc., bestimmt werden. Eine typische Dosierung könnte 10 bis 200 mg 1-MPH zur 1–2 maligen Anwendung pro Tag umfassen.

[0019] Das 1-MPH wird für gewöhnlich in im wesentlichen einzelenantiomerer Form, z.B. mit wenigstens 90%, vorzugsweise wenigstens 95% und insbesondere wenigstens 98% ee, bezogen auf d-MPH, verwendet. Verfahren zur Herstellung der in dieser Erfindung verwendeten aktiven Verbindung sind bekannt.

[0020] Die nachfolgenden Tabellen veranschaulichen die Ergebnisse der Irwin-, PTZ- und Barbiturat-Interaktions- (Schlafinduktions-) Tests.

[0021] Eine Beschreibung dieser Tests kann aus Psychopharmacologica, 13:222–257 (1968), Krall et al, Epilepsia 19:409–428 (1978) und Simon et al, J. Pharmacol, Paris 13:241–252 (1982) erhalten werden. Siehe auch Roux et al, Phoenix International Pharmacology Reports Nos. D30.2061/2 und D99.021/2.

[0022] Insbesondere zeigt Tabelle 1 die Resultate des Irwin-Tests bei der Ratte (3 Ratten pro Gruppe), wo 1-MPH auf subkutane Weise verabreicht wird. Bei höheren Dosierungen von 64, 128 und 256 mg/ml zeigten alle Ratten weitere Merkmale wie Sedierung, Treten der Vorderpfoten, Stereotypien (Kopfbewegungen) und verringerten Muskeltonus.

[0023] In Tabelle 1 gilt das folgende:

+ = schwach; ++ = mäßig

[0024] (X/N) gibt die Zahl der Ratten, die diese Symptome aufweisen, an.

[0025] Beobachtungen wurden 15, 30, 60, 120, 180 Minuten und 24 Stunden nach der Verabreichung durchgeführt.

[0026] Hyperthermie und Mydriasis wurden durch Vergleich der Mittelwerte ausgewertet, die bei behandelten und Kontrolltieren erhalten wurden.

[0027] Die Tabellen 2a und 2b zeigen die Wirkungen von 1-MPH, Ro 15-4513 (Positivkontrolle, Prokonvulsivum) und Diazepam (Positivkontrolle, Antikonvulsivum) im PTZ-Test unter Verwendung von 10 Ratten pro Gruppe. Tabelle 2a veranschaulicht die mittleren Ergebnisse in Bezug auf Tiere, die die Symptome zeigen (Minimum = 3 Tiere). Tabelle 2b veranschaulicht die Ergebnisse, die während 60 Minuten beobachtet wurden. In diesen Tabellen ist:

Student t Test: NS = nicht signifikant; * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$

Fisher Exact Test: keine Angabe = nicht signifikant; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$

[0028] Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse des Barbiturat-Interaktions-Schlafinduktions-Test, erneut unter Verwendung von 10 Ratten pro Gruppe, für 1-MPH und auch d-MPH, d,l-MPH und Koffein. In Tabelle 3 gilt das folgende:

Student t Test: NS = nicht signifikant; * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$

Fisher Exact Test: (Anzahl der schlafenden Ratten) keine Angabe = nicht signifikant; + = $p < 0,05$; ++ = $p < 0,01$; +++ = $p < 0,001$

(#): Maximum = 6 Stunden nach Barbituratinjektion (gemessen 50 Minuten nach Barbituratinjektion).

Tabelle 1

Dosis (mg/kg)				
2	4	8	16	32
keine Veränderung	Mydriasis + bei 30'	Erregung + (2/3) bei 30'	Erregung + (2/3) 60' → 120'	Erregung +(3/3) 15' → 30'
		Stereotypien (Schnüffeln) (1/3) bei 30'	Stereotypien (Schnüffeln) (3/3) 30' → 120'	Stereotypien (Schnüffeln) (3/3) 15' → 120'
		Mydriasis + bei 30'	Stereotypien (Kopfbewegun- gen) (1/3) 60' → 120'	↑ Angst (3/3) 15' → 120'
			Mydriasis + bei 30'	↑ Berührungs- reaktion (3/3) 15' → 30'
				Mydriasis (++15' → 120') (+ bei 180')
				Hyperthermie + bei 30' und 120'

Tabelle 2a

	LATENZ ZU KLONISCHEN KRÄMPFEN (sec)				LATENZ ZU TONISCHEN KRÄMPFEN (sec)				LATENZ ZU TODESFÄLLEN (sec)				
	Mittelwert ± s.e.m.	t- Wert	% Abwei- chung von Kontrolle		Mittelwert ± s.e.m.	t- Wert	% Abwei- chung von Kontrolle		Mittelwert ± s.e.m.	t- Wert	% Abwei- chung von Kontrolle		
l-threo Methylphe- nidat (mg/kg) s.c. -30 min													
0	546,0±71,7	-	-		1170,0±94,0	-	-		1302,0±87,1	-	-		
8	756,0±105,0 NS	1,652	+38%		1443,0±198,2 NS	1,245	+23%		1566,1±199,9 NS	1,211	+20%		
16	1086,7±213,6*	2,506	+99%		1785,0±292,2*	2,196	+53%		1757,1±209,8*	2,248	+35%		
32	1782,0±161,7***	6,989	+226%		3070,0±164,6***	9,779	+162%		3260,0±121,7***	11,232	+150%		
RO 15-4513 2 mg/kg s.c. -30 min	345,0±59,4*	2,160	-37%		681,0±102,6**	3,514	-42%		837,0±116,7**	3,194	-36%		

Tabelle 2b

	ANZAHL KLONISCHER KRÄMPFE		ANZAHL TONISCHER KRÄMPFE		ANZAHL DER TODESFÄLLE	
	Anzahl der Ratten	% Antagonismus	Anzahl der Ratten	% Antagonismus	Anzahl der Ratten	% Antagonismus
l-threo Methylphenidat (mg/kg) s.c. -30 min	10	-	10	-	10	-
	10	0%	10	0%	10	0%
	9	10%	8	20%	7	30%
	10	0%	3++	70%	3++	70%
RO 15-4513 2 mg/kg s.c. -30 min	10	0%	10	0%	10	0%
DIAZEPAM 4 mg/kg s.c. -30 min	0+++	100%	0+++	100%	0+++	100%

Tabelle 3

BEHANDLUNG (mg/kg) s.c. -30 min	ANZAHL DER SCHLAFENDEN RATTEN	SCHLAFDAUER (#) (min)		
		Mittelwert ± s.e.m.	t- Wert	% Verände- rung von Kontrolle
0	10	62,2 ± 12,4		
<i>l</i> -threo-Me- thylphenidat				
0,5	9	63,8 ± 18,5 NS	0,072	+ 3%
2	4 +	9,5 ± 6,4**	3,777	- 85%
4	6	4,3 ± 2,3***	4,589	- 93%
8	1 +++	13,3 ± 13,3	2,688	- 79%
<i>d</i> -threo-Me- thylphenidat				
0,25	6	10,5 ± 5,3**	3,830	- 83%
0,5	8	21,6 ± 13,5*	2,218	- 65%
1	3 ++	2,1 ± 1,5***	4,810	- 97%
2	0 +++	0,0 ± 0,0***	5,012	- 100%
<i>d,l</i> -threo- Methylphenidat				
0,25	9	94,2 ± 18,3 NS	1,445	+ 51%
0,5	8	50,2 ± 16,2 NS	0,590	- 19%
1	0 +++	0,0 ± 0,0***	5,012	- 100%
2	4 +	19,0 ± 12,6	2,449	- 70%
4	0 +++	0,0 ± 0,0***	5,012	- 100%
Koffein 16 mg/kg s.c. -30 min	1 +++	0,5 ± 0,5***	4,968	- 99%

Patentansprüche

1. Verwendung von 1-threo-Methylphenidat für die Herstellung eines Medikaments zur Therapie eines Kramp fzustands, einer bipolaren Störung oder Narkolepsie.
2. Verwendung nach Anspruch 1 zur Therapie von Epilepsie.
3. Verwendung nach Anspruch 1 zur Therapie einer bipolaren Störung.
4. Verwendung nach Anspruch 1 zur Therapie von Narkolepsie.
5. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Medikament für die topische Anwendung angepasst ist.

6. Topische Zusammensetzung, die im wesentlichen einzelenantiomeres 1-threo-Methylphenidat umfasst.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen