(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 693 33 626 T2** 2005.02.10

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 671 910 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **693 33 626.9**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US93/11833**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **94 903 488.8**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 94/013275**
(86) PCT-Anmeldetag: **06.12.1993**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **23.06.1994**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **20.09.1995**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **15.09.2004**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **10.02.2005**

(51) Int Cl.[7]: **A61K 31/135**
A61K 31/21, A61K 31/13, A61K 45/00, A61K 45/06

(30) Unionspriorität:
984939 **04.12.1992** **US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:
Massachusetts Eye & Ear Infirmary, Boston, Mass., US; Children's Medical Center Corp., Boston, Mass., US

(72) Erfinder:
LIPTON, Stuart A., Newton, US; DREYER, Evan B., Newton, US

(74) Vertreter:
Rüger und Kollegen, 73728 Esslingen

(54) Bezeichnung: **Verwendung von Adamantan Derivaten zur Herstellung eines Medikaments zur GLAUKOMBEHANDLUNG**

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

Hintergrund zu der Erfindung

[0001] Etwa fünf Prozent der Bevölkerung im Alter über 65 und vierzehn Prozent der über 80-jährigen erkranken an einem Glaukom. Der Verlust an Sehvermögen, der auf die Zustände bei einem Glaukom zurückzuführen ist, rührt von einer progressiven Schädigung des Sehnerven und einem daraus folgenden durch erhöhten intraokularen Druck vermittelten Verlust von Ganglienzellen der Retina her (Quigley et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 19:505, 1980). Therapeutische Maßnahmen konzentrieren sich daher auf die Regulierung des intraokularen Drucks.

[0002] Eine Vielzahl von Zusammensetzungen wurden zur Behandlung eines Glaukoms vorgeschlagen. Siehe allgemein das US-Patent 4 425 346 von Horlington; das US-Patent 4 396 625 von Komuro et al.; das US-Patent 5 017 579 Gubin et al.; das US-Patent 4 396 625 von Yamamori et al. und das US-Patent 4 158 005 Bodor et al.

[0003] Gegenwärtig gehört zu einer medizinischen Kontrolle des intraokularen Drucks die äußerliche oder orale Verabreichung eines Miotikums (z.B. Pilocarpin) oder von Epinephrinderivativen (z.B. Dipivalylepinephrin) oder äußerlich anzuwendenden Betablockern (z.B. Timolol). Das US-Patent 4 981 871 von Abelson offenbart die Verwendung eines spannungsabhängigen Ca^{++}-Kanalblockierungsmittel (ein Phenylalkylamin) der Klasse I zur Behandlung von erhöhtem Augendruck; (insbesondere offenbart Abelson '871 die Verwendung von Verapamil, das die Blut-Hirn-Schranke nicht überwindet und nicht zu den Ganglienzellen der Retina vordringt).

[0004] Miotika können die Sehschärfe des Patienten reduzieren, insbesondere im Falle der Anwesenheit von lentikularen Trübungen. Äußerlich anzuwendende Betablocker wie Timolol™ wurden mit systemischen Nebenwirkungen, beispielsweise Müdigkeit, Verwirrungszuständen oder Asthma in Verbindung gebracht, und nach plötzlichem Entzug oberflächlich angewendeter Betablocker wurde eine Verschlimmerung kardialer Symptome berichtet. Es kann auch eine orale Verabreichung von Karbonanhydrasehemmstoffen, beispielsweise Acetazolamid eingesetzt werden, allerdings können diese Agenzien mit systemischen Nebenwirkungen, einschließlich chronischer metabolischer Azidose in Verbindung gebracht werden.

[0005] Falls herkömmliche Behandlungsverfahren nicht in der Lage sind, intraokularen Druck zu verringern, wird gewöhnlich eine Laserbehandlung oder eine Drainageoperation (z.B. Trabekulektomie) durchgeführt.

Kurzdarstellung der Erfindung

[0006] Die Erfinder haben entdeckten, dass ein Glaukom mit einem erhöhtem Glutamatspiegel in Verbindung zu bringen ist. Die Erfinder entdeckten ferner, dass eine Glaukomtherapie, insbesondere ein Schutz der Ganglienzellen der Retina zu erreichen ist, indem dem Patienten eine Verbindung verabreicht wird, die in der Lage ist, eine durch Glutamat induzierte Exzitotoxizität zu reduzieren, und zwar in einer zur Verminderung dieser Exzitotoxizität wirksamen Konzentration, um dadurch den auf eine derartige Exzitotoxizität zurückzuführenden Verlust an Ganglienzellen der Retina zu reduzieren.

[0007] Aufgrund von zusätzlichem der Erfindung zugrundeliegenden Hintergrundwissen wird angenommen, das ein exzessiver Einstrom von Ca^{2+} aufgrund einer durch Glutamat vermittelten Rezeptoraktivierung eine Ursache für Exzitotoxizität darstellt. Einige Arten von für Calcium durchlässigen Ionenkanälen, die sich mit dieser Exzitotoxizität in Zusammenhang bringen lassen, zu denen spannungsabhängige Ca^{2+} Kanäle, der NMDA-Rezeptorkanalkomplex und andere Kanäle gehören, die unmittelbar an Glutamatrezeptoren (oder an exzitatorische Aminosäurerezeptoren) gekoppelt sind, werden im folgenden genannt. Derartige Kanäle werden in "P.H. Glutamate receptor channels: novel properties and new clones" von B.Sommer und P.H.Seeburg erörtert. Trends Pharmacological Sciences 13:291-296 (1992); Nakanishi, S. Molecular Diversity of glutamate receptors and implications for brain function. Science 248:597-603 (1992).

[0008] Die Erfindung betrifft die Verwendung eines Adamantin-Derivats für die Zubereitung eines Medikaments, das dazu dient, einen Patienten mit Glaukom vor Schädigungen der Ganglienzellen der Retina zu schützen.

[0009] Diese Verbindungen sind Antagonisten, die keine wesentliche unmittelbare Wirkung auf eine durch den spannungsabhängigen Ca^{++}-Kanal des L-Typs vermittelte Glutamattoxizität aufweisen, jedoch statt des-

sen eine Glutamattoxizität beeinflussen, die durch andere Mechanismen vermittelt wird, wie sie weiter unten im Einzelnen erörtert sind. Die Antragsteller ziehen in Betracht, dass eine Verbindung eine wesentliche unmittelbare Wirkung auf durch den spannungsabhängigen Ca^{++}-Kanal des L-Typs vermittelte Glutamattoxizität aufweist, falls sie ein statistisch signifikantes Ergebnis in Versuchen hervorbringt, bei denen durch Glutamat induzierte Effekte mittels des von Karschian und Lipton in J. Physiol. 418: 379-396 (1989) beschriebenen allgemeinen Verfahrens oder mittels sonstiger aus dem Stand der Technik bekannter Verfahren gemessen werden, um eine antagonistische Wirkung des Ca^{++}-Kanals des L-Typs zu erfassen. (Die Erfinder stellen der auf diese Weise gemessenen unmittelbaren Wirkung sekundäre Wirkungen einer durch andere Kanäle vermittelten Exzitotoxizität gegenüber, die ihrerseits einen Einstrom durch die spannungsabhängigen Ca^{++}-Kanäle verursacht). Insbesondere beinhaltet dieser Aspekt der Erfindung eine Verwendung von Verbindungen, die keine spannungsabhängigen Ca^{++}-Kanalantagonisten der Klasse I sind. Die Verbindungen sind Antagonisten des N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptorkanalkomplexes.

[0010] Bevorzugt dient die Erfindung einer Behandlung von Patienten, die an einem primären Weitwinkelglaukom, einem chronischen Winkelblockglaukom, einer Pseudoexfoliation oder anderen Unterarten von Glaukom oder Augenhypertension leiden. Vorzugsweise wird das Agens, unabhängig von im Verlauf des Verabreichungszeitraums auftretenden Änderungen des intraokularen Drucks bei dem Patienten, über einen längeren Zeitraum (beispielsweise wenigstens sechs Monate und vorzugsweise wenigstens ein Jahr) verabreicht.

[0011] Die in der Erfindung verwendeten Verbindungen sind Antagonisten des NMDA-Rezeptorkanalkomplexes. Der Begriff "NMDA-Rezeptorantagonisten" umfasst einige Unterarten von NMDA-Antagonisten zu denen gehören: a) Kanalblockermittel – d. h. Antagonisten, die nicht konkurrierend arbeiten, um den NMDA-Rezeptorkanal zu blockiere; b) Rezeptorantagonisten – Antagonisten, die mit NMDA konkurrieren, um an der NMDA-Bindungsstelle zu wirken; c) Agenzien, die entweder an der Glyzin-Coagonistenstelle oder einer beliebigen von mehreren Modulationsstellen wirken, beispielsweise der Zink-Stelle, der Magnesium-Stelle, der Redox-regulierenden Stelle, oder der Polyamin-Stelle; d) Agenzien, die die nachgeschalteten Wirkungen einer NMDA-Rezeptorstimulation verhindern, beispielsweise Agenzien, die eine Aktivierung der Protein-Kinase-C-Aktivierung durch NMDA-Stimulation verhindern, Antioxidationsmittel und Phosphatidylinositol-Metabolismus verringernde Agenzien.

[0012] Die am meisten bevorzugten Verbindungen sind jene, die in der Lage sind, die Blut-Hirn-Schranke oder die Blut-Retina-Schranke zu überwinden; diese Verbindungen können oral, intravenös oder äußerlich verabreicht werden und sind in der Lage, intervenierende Schranken einschließlich der Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, um die Ganglienzellen der Retina zu erreichen. Verbindungen, die die Blut-Hirn-Schranke nicht ohne Weiteres überwinden, sind weniger bevorzugt; diese Verbindungen können der Netzhaut intravitreal verabreicht werden. Im Falle von Verbindungen, die eine vermittelnde Fähigkeit aufweisen, um die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, hängt die Verabreichungsform von der erforderlichen Dosierung und anderen Faktoren ab.

[0013] Die in der Erfindung verwendeten Verbindungen sind Adamantin-Derivate (z.B. Memantin, Amantadin und Rimantadin).

[0014] Die Erfindung ist (eine Prophylaxe eingeschlossen) nützlich für die Verminderung oder Verhinderung einer Schädigung von Ganglienzellen der Retina und deren den Sehnerv bildenden Axone bei an Glaukom leidenden Patienten.

[0015] Andere Merkmale und Vorteile der Erfindung werden nach dem Lesen der nachfolgenden Beschreibung des bevorzugten Ausführungsbeispiels und der Ansprüche offenkundig.

Beschreibung der bevorzugten Ausführungsbeispiele

[0016] Zunächst folgt eine Kurzbeschreibung der Zeichnungen.

Zeichnungen

[0017] **Fig.** 1 zeigt eine Balkengraphik normierter Aminosäurekonzentrationen in einem glaukomatösen Glaskörper im Vergleich zu einem Kontroll-Glaskörper.

[0018] **Fig.** 2 zeigt einen Graph der Aminosäurekonzentration von Glutamat in einem Glaskörper, aufgetragen als Funktion des zurückliegenden Zeitraums der Glaukomerkrankung in Jahren.

[0019] Anschließend folgt eine detaillierte Beschreibung, aus der hervorgeht, dass erhöhte Glutamatspiegel in dem Glaskörper mit einer durch Glaukom vermittelten Schädigung des Sehnerven assoziiert sind. Seitens der Erfinder ist keine Festlegung auf eine spezielle Theorie beabsichtigt. Allerdings mit Blick auf hinreichend dokumentierte Literatur, in der die exzitotoxische Wirkung von Glutamat auf Neuronen der zentralen Nervensysteme einschließlich der Netzhautneuronen zurückgeführt wird, ist es wahrscheinlich, dass die Verbindungen der Erfindung wegen deren Fähigkeit, eine durch Glutamat induzierte Exzitoxizität zu blockieren, für die Behandlung eines Glaukoms nützlich sind. Außerdem werden Tests erläutert, die einem Fachmann die erforderliche Anleitung zur Verfügung stellen, um die potentielle Wirksamkeit von Rezeptorantagonisten für eine Reduzierung oder Verhinderung einer Schädigung der Ganglienzellen der Retina zu ermitteln.

Nachweis von Glutamatspiegeln in Glaskörpern

[0020] Glaskörperproben von 26 glaukomatösen und nicht glaukomatösen Patienten (des Instituts, General Eye and Glaucoma Consultation Services of the Massachusetts Eye and Ear Infirmary) wurden untersucht. Die Proben wurden in einer Mikrozentrifuge 60 Minuten lang bei 4° C mit hoher Geschwindigkeit zentrifugiert. Der Überstand wurde anschließend unmittelbar in flüssigem Stickstoff eingefroren und bis zum Test auf Aminosäurekonzentration bei –80 °C gelagert. Aminosäureanalysen wurden durch das Neurochemistry Laboratory of the Massachusetts General Hospital durchgeführt. Jeder Probe wurde unmittelbar vor der Analyse Salicylsäure zugefügt. Die Analysen wurden, wie im Einzelnen zuvor beschrieben (Lipton, et al. Neuron, 7:11, 1991) auf einem Beckmann Aminosäurenanalysegerät (Modell 6300) durch Kationenaustausch durchgeführt. Doppelanalysen von Proben von drei Kontrollgruppen mit Katarakt und drei Patienten mit Glaukom wurden durch Amino Acid Laboratory at Children's Hospital of Boston ausgeführt. Diese doppelten Werte wichen in sämtlichen Fällen um weniger als 9% von den Ergebnissen ab, wie sie an dem Massachusetts General Hospital Laboratory gewonnenen wurden.

[0021] Von 15 Patienten mit nachgewiesenem Glaukom und Katarakt und von elf Patienten die lediglich ein Katarakt aufwiesen wurden Proben entnommen. Jeder der Patienten mit einem Glaukom (entweder einem primärem Weitwinkelglaukom, einem chronischem Winkelverschluss oder einer Pseudoexfoliation) hatte sich vor der Kataraktoperation für wenigstens ein Jahr entweder einer Behandlung gegen Glaukom oder einer Fistelungsoperation zur Druckregelung unterzogen.

[0022] Die Aminosäureanalysen deckten bei Patienten mit Glaukom und Katarakt im Vergleich zu Kataraktkontrollgruppen eine etwa zweifache Erhöhung der Glutaminsäurespiegel auf (siehe **Fig.** 1 und Tabelle 1). Die Daten wurden mittels dem Studenten-t-Test analysiert und waren mit $p<0{,}0001$ signifikant. Außer Glutamat wurde bei diesen Patienten keine andere statistisch signifikante Veränderung der Aminosäurekonzentrationen erfasst. Die Daten wurden ferner nach Patientenalter, axialer Länge des Auges, Geschlecht, Rasse, Typ oder Schwere eines Katarakts (entsprechend präoperativer Beurteilung), Ätiologie des Glaukoms oder Typ der Glaukombehandlung sortiert. Das Vorhandensein und die Schwere eines Katarakts (basierend auf einer präoperativen Untersuchung und dem Katarakttypus) verhielten sich zwischen der Kontrollgruppe und den Glaukomgruppen ähnlich. Die Gruppe von Patienten, die lediglich ein Katarakt aufwiesen, konnte daher als geeignete Kontrollgruppe dienen.

TAFEL 1: Aminosäurekonzentrationen im Glaskörper von Kontrollguppen und Glaukompatienten

Aminosäure:*	Kontrollgruppen:	Glaukom:
Alanin	167,4 ± 44,3	159,1 ± 50,7
Aspartat	Nicht Nachweisbar†	Nicht Nachweisbar†
Glutaminsäure	12,6 ± 1,8	22,3 ± 2,8‡
Glutamin	479,0 ± 33,1	466,1 ± 41,1
Glyzin	22,9 ± 5,0	27,6 ± 22,9
Histidin	34,2 ± 3,7	32,5 ± 3,3
Isoleuzin	35,1 ± 1,2	34,1 ± 4,4
Leuzin	77,9 ± 2,5	73,6 ± 7,9
Lysin	106,3 ± 4,6	101,5 ± 7,7
Methionin	21,5 ± 2,2	20,1 ± 2,9
Phenylalanin	63,4 ± 4,7	58,9 ± 6,9
Serin	105,5 ± 8,7	98,6 ± 7,6
Threonin	57,5 ± 6,5	56,8 ± 7,3
Tyrosin	15,8 ± 1,3	15,6 ± 1,2
Valin	143,6 ± 19,1	143,2 ± 19,4

(*) Sämtliche Konzentrationen sind in μMol/Liter ± Standardabweichung angegeben; nicht in der Tabelle aufgeführte Aminosäuren wurden nicht analysiert.

(†) Unterhalb 5 μMol/Liter.

(‡) Im Vergleich zur Kontrollgruppe, nach dem Studenten-t-Test bei $P < 0,0001$ signifikant.

[0023] Die bei diesen Patienten erfassten Glutamatkonzentrationen wurden ferner als eine Funktion der Zeit aufgetragen, die seit dem diagnostizierten Einsetzen der Erkrankung verstrichen war, im Falle von Patienten, die lediglich einen Katarakt aufwiesen, der zum Zeitpunkt Null aufgetragen wurde. Ein Graph dieser Daten ist in **Fig.** 2 gezeigt. Der Korrelationskoeffizient r für die gezeichnete Linie beträgt 0,702. Obwohl der Glutamatspiegel in sämtlichen untersuchten glaukomatösen Glaskörpern erhöht war, besteht somit eine unmittelbare Korrelation zwischen dem Glutamatspiegel und der Stufe des auf Glaukom zurückzuführenden Verlusts des Sehvermögens.

[0024] Der erhöhte Glutamatspiegel kann Neuronen durch NMDAvermittelte Aktivierung schädigen; und eine Aktivierung von nicht-NMDA-Rezeptoren durch Glutamat (oder einem verwandten Stoff) könnte ebenfalls zu einem Verlust von Ganglienzellen der Retina beitragen und kann auch dann für eine Steuerung von Bedeutung sein, falls die NMDA-Beteiligung vorherrscht. Siehe allgemein Sucher et al. J. Neurosci., 11:966 (1991).

[0025] Eine Erklärung für den in einem glaukomatösen Glaskörper gefundenen toxischen Spiegel an Glutamat besteht darin, dass dieses durch absterbende Zellen im Verlauf der durch den glaukomatösen Prozess verursachten Zerstörung freigegeben wird. Beispielsweise ist über andere Formen von Nervenzellenschädigungen bekannt, dass diese zu der Anhäufung extrazellulären Glutamats führen (Faden et al. Science, 244:798-800 (1989)), und dass der erhöhte Druck des glaukomatösen Prozesses möglicherweise traumatische Verletzungen an Zellen hervorruft. Das dadurch freigegebene Glutamat könnte seinerseits unmittelbar zu

weiteren neuronalen Schädigungen führen. Eine zweite Möglichkeit besteht darin, dass der glaukomatöse Prozess (möglicherweise durch erhöhten Druck auf den Zellkörper) eine erhöhte Durchlässigkeit der beschädigten Netzhautzellen hervorruft, und dabei intrazelluläre Glutaminasespeicher freilegt. Hierdurch könnte die Umwandlung von Glutamin zu Glutamat gefördert werden.

[0026] Unabhängig von dem Entstehungsmechanismus ist der Spiegel dieses Neurotoxin allerdings bei an Glaukom erkrankten Personen erhöht und ist daher an der Zerstörung von Ganglienzellen der Retina und dem bei dieser Erkrankung zu beobachtenden konsequenten Verlust an Sehvermögen beteiligt.

Patentansprüche

1. Verwendung eines Adamantin-Derivats zur Zubereitung eines Medikamentes zur Verwendung beim Schutz gegen Schäden der Ganglionzellen der Retina bei einem Patienten mit Glaukom.

2. Verwendung nach Anspruch 1, bei dem die Verbindung in der Lage ist, die Blut-Hirn-Schranke und die Blut-Retina-Schranke zu überwinden.

3. Verwendung nach Anspruch 1, bei dem das Glaukom ein chronisches Winkelblockglaukom ist.

4. Verwendung nach Anspruch 1, bei dem das Glaukom ein primäres Weitwinkelglaukom ist.

5. Verwendung nach Anspruch 1, bei dem das Glaukom ein Pseudoexfoliationsglaukom ist.

6. Verwendung nach Anspruch 1, bei der das Medikament zur aktuellen Verabreichung an den Patienten zubereitet ist.

7. Verwendung nach Anspruch 1, bei der das Medikament zur oralen Verabreichung für den Patienten zubereitet ist.

8. Verwendung nach Anspruch 1, bei der das Medikament zur intravitrealen Verabreichung an den Patienten zubereitet ist.

9. Verwendung nach Anspruch 1, bei der das Medikament zur chronischen Verabreichung an den Patienten zubereitet ist.

10. Verwendung nach Anspruch 1, bei der das Medikament Memantin, Amantidin oder Rimantidin enthält.

11. Verwendung nach Anspruch 10, bei der das Medikament Memantin enthält.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

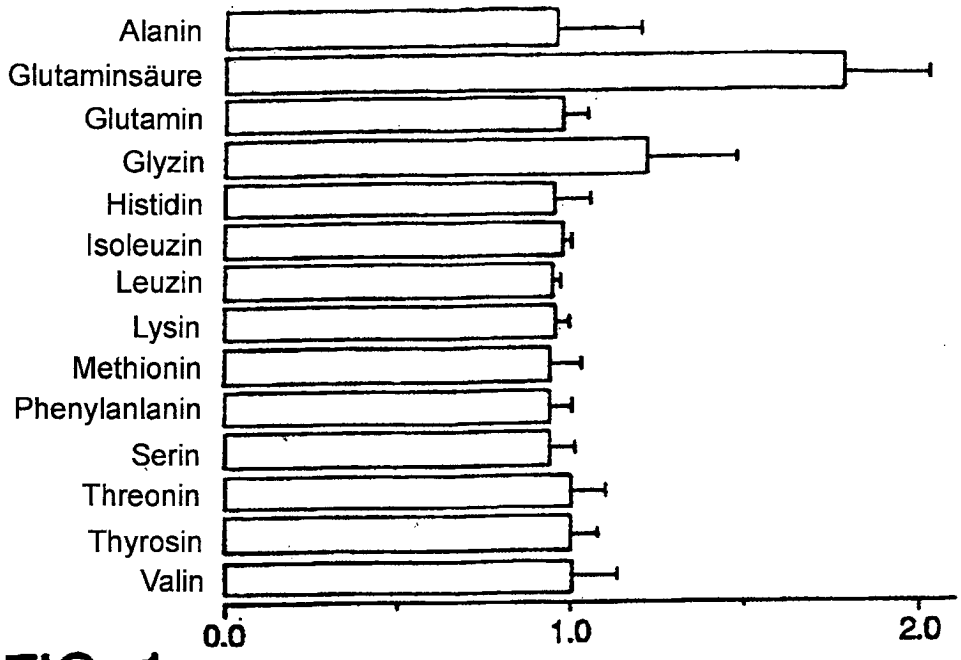


FIG. 1

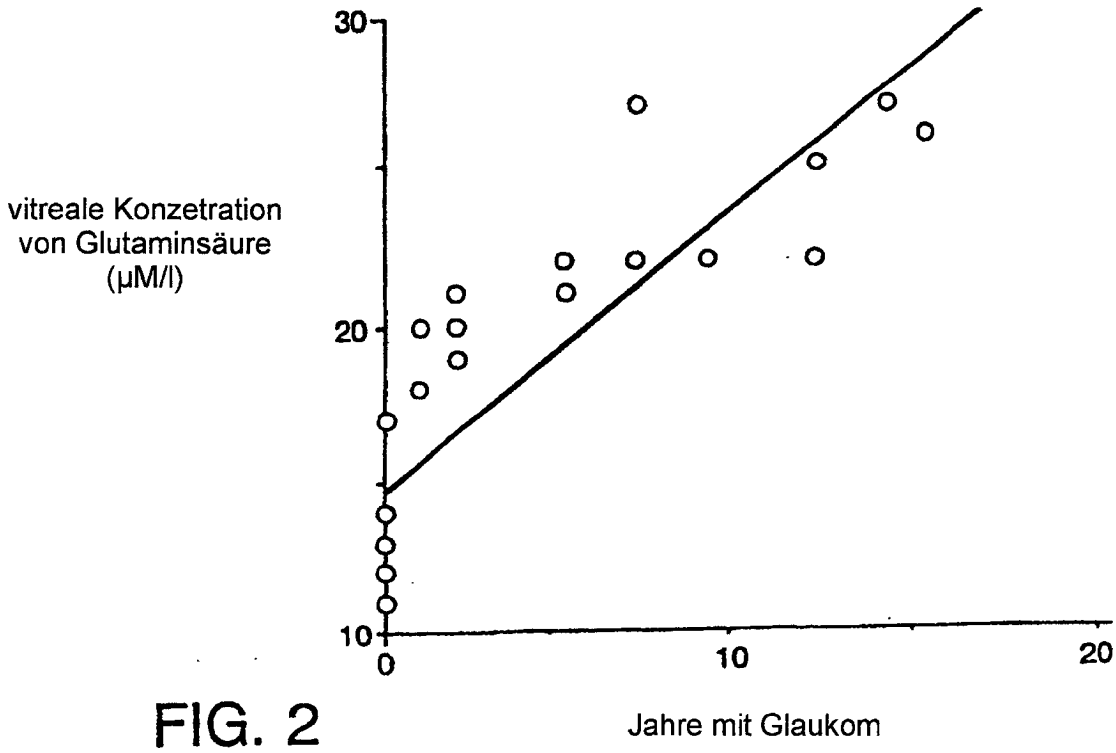


FIG. 2