



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 09 799 T2** 2006.02.16

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 326 616 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 09 799.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/SE01/01879**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 961 576.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 02/020019**

(86) PCT-Anmeldetag: **31.08.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **14.03.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **16.07.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **30.03.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **16.02.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/554** (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0003126 05.09.2000 SE

(73) Patentinhaber:

AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(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:

ROBERTSON, John, Knoxville, US

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON QUETIAPIN FÜR AUFMERKSAMKEITSMANGEL-HYPERAKTIVITÄTSSTÖRUNGEN ODER VERHALTENSSTÖRUNGEN**

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

[0001] Diese Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung einer Aufmerksamkeitsmangel-Hyperaktivitätsstörung, Verhaltensstörung und verwandter Störungen, und insbesondere die Verwendung von Quetiapin in der Behandlung solcher Störungen.

[0002] Patienten mit Aufmerksamkeitsmangel-Hyperaktivitätsstörung zeigen Symptome, wie anhaltende Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität. Dadurch entstehen Schwierigkeiten in verschiedenen Situationen, zum Beispiel am Arbeitsplatz, in sozialen Situationen und in der akademischen Umgebung. Zu besonderen Manifestationen zählen Unaufmerksamkeit, leicht zerstreut zu sein, nicht zuzuhören, achtlose Fehler zu machen, die Unfähigkeit, Aufgaben zu vollenden, und desorganisiert zu sein. Patienten mit einer Hyperaktivitätsstörung können auch eine unangemessene Unruhe, Ungeduld, die Unfähigkeit, ruhig zu sein und eine übermäßige physische Aktivität in ungeeigneten Situationen zeigen.

[0003] Es gibt drei definierte Subtypen der Aufmerksamkeitsmangel-Hyperaktivitätsstörung: die "Aufmerksamkeitsmangel-Hyperaktivitätsstörung vom kombinierten Typ", die "Aufmerksamkeitsmangel-Hyperaktivitätsstörung vom vorwiegend unaufmerksamen Typ" und die "Aufmerksamkeitsmangel-Hyperaktivitätsstörung vom vorwiegend hyperaktiven-impulsiven Typ". Diese drei Subtypen sind in "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders", vierte Auflage, veröffentlicht von der American Psychiatric Association, Washington, DC, USA, offenbart. In diesem Handbuch finden sich auch nähere Einzelheiten bezüglich der Symptome und diagnostischen Merkmale, die mit der Aufmerksamkeitsmangel-Hyperaktivitätsstörung in Zusammenhang stehen.

[0004] Patienten mit einer Verhaltensstörung zeigen ein aggressives Verhalten, das andere bedroht oder körperliche Verletzungen verursacht, nicht aggressives Verhalten, das zu Beschädigungen von Eigentum und auch Diebstahl führt. Auch dies ergibt Schwierigkeiten in der Gesellschaft, am Arbeitsplatz und in einer akademischen Umgebung.

[0005] Es gibt zwei Subtypen einer Verhaltensstörung: den "Typ, der im Kindesalter eintritt" und den "Typ, der im Jugendalter eintritt", und jeder kann in einem milden, mäßigen oder schweren Grad auftreten. Diese Subtypen und Schweregrade sind in dem "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders", vierte Auflage, veröffentlicht von der American Psychiatric Association, Washington, DC, USA, offenbart. In diesem Handbuch finden sich wieder nähere Einzelheiten bezüglich der Symptome und diagnostischen Merkmale, die mit der Verhaltensstörung in Zusammenhang stehen.

[0006] Die Behandlung der Aufmerksamkeitsmangel-Hyperaktivitätsstörung, Verhaltensstörung und verwandter Störungen ist problematisch. Psychopharmakologische Behandlungen der ADHD ("Attention Deficit Hyperactivity Disorder" – Aufmerksamkeitsmangel-Hyperaktivitätsstörung) beinhalten Psychostimulantien, tricyclische Medikationen, Bupropion, Clonidin und andere. Ein Drittel der Patienten mit ADHD spricht schlecht auf die gegenwärtig verfügbaren Behandlungen an. In die Behandlung der Verhaltensstörung wurde viel Forschungsarbeit investiert. Hier handelt es sich um eine psychiatrische Erkrankung, die einer gegenwärtigen Behandlung stark widersteht. Bis zu 50% der Jugendlichen mit einer Verhaltensstörung entwickeln eine antisoziale Persönlichkeitsstörung, die für gewöhnlich einen lebenslangen und einschränkenden Zustand darstellt, der für die Gesellschaft exorbitante Kosten bedeutet.

[0007] Quetiapin ist ein atypisches antipsychotisches Mittel, das eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit hat, und das in der Behandlung der Schizophrenie nützlich ist.

[0008] Wir haben unerwartet festgestellt, dass Quetiapin in der Behandlung der Aufmerksamkeitsmangel-Hyperaktivitätsstörung, Verhaltensstörung und verwandter Störungen nützlich ist.

[0009] Gemäß der vorliegenden Erfindung stellen wir ein Verfahren zur Behandlung einer Aufmerksamkeitsmangel-Hyperaktivitätsstörung, Verhaltensstörung oder verwandten Störung bereit, das die Verabreichung einer wirksamen Menge Quetiapin oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon an einen bedürftigen Patienten umfasst.

[0010] In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung Quetiapin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon zur Verwendung in der Behandlung einer Aufmerksamkeitsmangel-Hyperaktivitätsstörung, Verhaltensstörung oder verwandten Störung bereit.

[0011] In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung von Quetiapin oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon in der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Aufmerksamkeitsmangel-Hyperaktivitätsstörung, Verhaltensstörung oder verwandten Störung bereit.

[0012] In besonderen Aspekten stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Behandlung einer Aufmerksamkeitsmangel-Hyperaktivitätsstörung vom kombinierten Typ, einer Aufmerksamkeitsmangel-Hyperaktivitätsstörung vom vorwiegend unaufmerksamen Typ, und einer Aufmerksamkeitsmangel-Hyperaktivitätsstörung vom vorwiegend hyperaktiven-impulsiven Typ bereit.

[0013] Quetiapin ist 11-(4-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl)dibenzo[b,f][1,4]-thiazepin. Diese Verbindung, deren pharmazeutisch annehmbare Salze und die Verwendung in der Behandlung der Schizophrenie sind in dem erteilten Europäischen Patent Nr. EP 240,228 und in entsprechenden Patenten beschrieben.

[0014] Das Behandlungsverfahren der vorliegenden Erfindung kann über eine kurze Behandlungsperiode (5 bis 6 Wochen), mittlere Behandlungsperiode (1 bis 6 Monate) oder über eine lange Behandlungsperiode (6 Monate bis 2 Jahre oder mehr) durchgeführt werden, und ist besonders für eine mittelfristige Behandlung oder langfristige Behandlung wertvoll. In einem besonderen Aspekt verursacht Quetiapin nicht die signifikante Gewichtszunahme, die bei anderen atypischen Antipsychotika zu beobachten ist. Somit ist es besonders zur langfristigen Behandlung geeignet.

[0015] Die Aufmerksamkeitsmangel-Hyperaktivitätsstörung und Verhaltensstörung treten vor allem bei Kindern auf. Eine erfolglose Behandlung dieser Störungen bei Kindern kann sich auf ihr gesamtes Leben nachteilig auswirken. Das Festlegen antisozialer Verhaltens- und Haltungsmuster in ihren Entwicklungsjahren kann die Zukunft bestimmen. Ferner kann eine Unaufmerksamkeit und das damit in Zusammenhang stehende Verhalten in der Schule schlechtere Noten bedeuten, was wiederum zukunftsbestimmend sein kann. Somit stellt die vorliegende Erfindung in einem besonders wichtigen Aspekt ein Verfahren zur Behandlung von Kindern bereit, die an einer Aufmerksamkeitsmangel-Hyperaktivitätsstörung und Verhaltensstörung leiden. In einem Aspekt sind die Kinder bis zu 7 Jahre alt; in einem anderen Aspekt sind die Kinder im Altersbereich von 7 bis 16 Jahren.

[0016] Daher stellt die vorliegende Erfindung insbesondere ein Verfahren zur Behandlung einer Verhaltensstörung, die im Kindesalter eintritt, bereit, das die Verabreichung einer wirksamen Menge Quetiapin oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon an einen bedürftigen Patienten umfasst.

[0017] Daher stellt die vorliegende Erfindung insbesondere ein Verfahren zur Behandlung einer Verhaltensstörung, die im Kindes- und Jugendalter eintritt, bereit, das die Verabreichung einer wirksamen Menge Quetiapin oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon an einen bedürftigen Patienten umfasst.

[0018] Sowohl bei dem Typ, der im Kindesalter eintritt, als auch bei jenem Typ, der im Jugendalter eintritt, kann der Schweregrad mild, mäßig oder schwer sein. Quetiapin hilft in allen Zuständen.

[0019] Quetiapin kann als die Verbindung 11-(4-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl)dibenzo[b,f][1,4]-thiazepin verabreicht werden, oder kann in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes verabreicht werden. Zu Beispielen für geeignete Salze zählen zum Beispiel Chlorid-, Maleat-, Fumarat-, Citrat-, Phosphat-, Methansulphonat- und Sulphatsalze. Bevorzugte Salze umfassen Fumarate und ein besonders bevorzugtes Salz ist das Hemifumarat.

[0020] Es ist allgemein bevorzugt, dass 11-(4-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl)dibenzo[b,f][1,4]-thiazepin in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes verabreicht wird, und insbesondere als ein Fumarat-(2:1)-Salz.

[0021] In der Behandlung der oben genannten Erkrankungen und Zustände kann Quetiapin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oral oder parenteral in einer herkömmlichen Dosierungsform, wie Tabletten, Pillen, Kapseln, Injektionsmittel oder dergleichen, verabreicht werden. Die Dosierung in mg/kg Körpergewicht der Verbindung, die zur Behandlung von Säugetieren verwendet wird, hängt von der Größe des Säugetiers und insbesondere von dem Gehirn/Körper-Gewichtsverhältnis ab. Im Allgemeinen hat eine höhere mg/kg Dosierung für ein kleines Tier, wie einen Hund, dieselbe Wirkung wie eine geringere mg/kg Dosierung für einen erwachsenen Menschen. Eine minimale wirksame Dosierung für Quetiapin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon ist etwa 0,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag für Säugetiere, mit einer maximalen Dosierung für ein kleines Säugetier, wie einen Hund, von etwa 200 mg/kg pro Tag.

[0022] Für Menschen ist im Allgemeinen eine Dosierung von etwa 0,5 bis 40 mg/kg, zum Beispiel 0,5 bis 20 mg/kg, pro Tag wirksam. Für gewöhnlich ist im Allgemeinen eine Dosierung von etwa 50 mg bis 1200 mg pro Tag wirksam. Üblicherweise wird eine Dosierung von etwa 150 mg bis 1200 mg pro Tag verabreicht, wobei eine angemessene Dosierung etwa 500 bis 1000 mg pro Tag ist. In einigen Gruppen von Patienten kann eine geringere Dosierung bevorzugt sein, wie 250 mg pro Tag. Die Dosierung kann einmal täglich verabreicht oder in Dosen aufgeteilt werden, zum Beispiel 2 bis 4 Dosen täglich. Die Dosis kann herkömmlich in einer oralen oder parenteralen Dosierungsform formuliert werden, indem 25 bis 500 mg pro Einheitsdosis eines herkömmlichen Vehikels, einer Trägersubstanz, eines Bindemittels, eines Konservierungsmittels, eines Stabilisators, eines Geschmacksstoffs oder dergleichen, wie es die anerkannte pharmazeutische Praxis verlangt, wie zum Beispiel in US Patent 3,755,340 beschrieben, beigemischt werden.

[0023] Quetiapin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon kann in pharmazeutischen Zusammensetzungen als einziger Wirkstoff verwendet werden, oder kann in einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemeinsam mit einem oder mehreren anderen Wirkstoffen enthalten sein, oder kann gleichzeitig mit einem oder mehreren bekannten Arzneimitteln verabreicht werden.

[0024] Quetiapin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon kann in Verbindung mit einem oder mehreren anderen Mitteln verabreicht werden, die zur Behandlung einer Aufmerksamkeitsmangel-Hyperaktivitätsstörung, einer Verhaltensstörung und verwandter Störungen geeignet sind, zum Beispiel Amphetamin, Methylphenidat, Bupropion und tricyclische Antidepressiva, wie Desipramin, Imipramin und Nortriptylin.

[0025] Wie zuvor angeführt, kann Quetiapin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, wenn es in Verbindung mit einem anderen Mittel verabreicht wird, gleichzeitig, der Reihe nach oder getrennt mit diesem anderen Mittel oder diesen anderen Mitteln verabreicht werden. Somit kann Quetiapin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, wie zuvor angeführt, mit dem anderen Mittel oder den anderen Mitteln formuliert werden oder als separate Formulierung dargeboten werden.

[0026] Somit wird in einem Aspekt der vorliegenden Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellt, die Quetiapin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon und ein Mittel umfasst, die zur Behandlung einer Aufmerksamkeitsmangel-Hyperaktivitätsstörung, Verhaltensstörung oder verwandten Störung nützlich ist, gemeinsam mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger.

[0027] In einem weiteren Aspekt wird eine pharmazeutische Zusammensetzung, die Quetiapin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon und ein Mittel umfasst, zur Behandlung einer Aufmerksamkeitsmangel-Hyperaktivitätsstörung, Verhaltensstörung oder verwandten Störung zur gleichzeitigen, aufeinander folgenden oder getrennten Verabreichung bereitgestellt.

[0028] Die Zubereitung von 11-(4-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl)dibenzo[b,f][1,4]-thiazepin und ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze ist zum Beispiel in den erteilten Europäischen Patenten Nr. EP 240,218, EP 282,236 und in der Internationalen Patentanmeldung Nr. PCT/GB98/02260 beschrieben. Diese Verbindung ist im Handel unter dem generischen Namen Quetiapinfumarat erhältlich.

[0029] Die Erfindung wird nun unter Bezugnahme auf die folgenden, nicht einschränkenden Beispiele beschrieben, in welchen Quetiapin als Fumarat-(2:1)-Salz verwendet wurde.

Beispiel 1

[0030] Bei einem 12 Jahre alten, kaukasischen, männlichen Patienten wurde eine Verhaltensstörung, die im Kindesalter eintritt, von mäßiger Schwere und eine Aufmerksamkeitsmangel-Hyperaktivitätsstörung (ADHD) vom kombinierten Typ (DSM-IV Diagnosekriterien) diagnostiziert. Er zeigte ein höchst auffälliges Verhalten, das Aggressionen gegenüber Familienmitgliedern beinhaltete. Er erfüllte die DMS-IV Kriterien für andere Erkrankungen, einschließlich der Manie, nicht.

[0031] Er hatte 2 Jahre lang ein Produkt auf Amphetaminbasis (60 mg/Tag) und Imipramin (75 mg/Tag) eingenommen. Vor dieser Behandlung nahm er Methylphenidat, obwohl dieses schließlich unwirksam wurde. Als er in dieser Klinik vorstellte, wog er nur 74 lb, was möglicherweise mit der Verwendung des Produkts auf Amphetaminbasis zusammenhing, und war 56 Inch groß. Wegen einer damit verbundenen Stimmungsinstabilität wurde Imipramin abgesetzt, und Olanzapin mit bis zu 15 mg/Tag für 8 Wochen verschrieben. Letzteres war nur teilweise wirksam. Das Produkt auf Amphetaminbasis wurde abgesetzt, musste aber aufgrund der heftig verstärkten Symptome der Aufmerksamkeitsmangel-Hyperaktivitätsstörung (ADHD), die ihn am Schulbesuch

hinderten, wieder aufgenommen werden. Valproat, 750 mg (115 ng/ml) wurde für 8 Wochen verschrieben: es wurde keine signifikante Verbesserung im Verhalten beobachtet, und sein Gewicht stieg auf 93 lb (Größe unverändert). Daher wurde Valproat abgesetzt. Die Olanzapin-Dosis wurde dann auf 10 mg pro Tag verringert, obwohl eine erhöhte Gewalttätigkeit zu einer Erhöhung dieser Dosis auf 20 mg pro Tag führte. Zusätzlich wurde ihm Lithium verabreicht, mit allmählich steigenden Dosen auf 1125 mg/Tag (1,7 ng/ml). Die einzigen Nebenwirkungen waren eine Gewichtszunahme (eine Zunahme von 32 lb) und ein milder Intentionstremor. Ein anhaltender Mangel an Verbesserung wurde für die folgenden 8 Wochen berichtet; somit wurde Lithium abgesetzt.

[0032] Infolge der minimalen Verbesserung in seinem Zustand und seiner anhaltenden raschen Gewichtszunahme wurde die Entscheidung getroffen, Olanzapin durch Quetiapin zu ersetzen und mit dem Produkt auf Amphetaminbasis fortzufahren (60 mg/Tag). Quetiapin wurde anfangs von 50 auf 300 mg/Tag erhöht; er zeigte weiterhin Aggressionen. Quetiapin wurde langsam von 400 mg am Morgen auf 600 mg am Abend (d.h. 1000 mg/Tag) erhöht, verbunden mit einer Reduktion des Produkts auf Amphetaminbasis auf 45 mg/Tag. Er zeigte eine dramatische Verringerung seiner psychiatrischen Symptome und keine Nebenwirkungen. Seine Leistung in der Schule wurde hervorragend mit "ausgezeichnetem" akademischen Erfolg. Sein Gewicht stabilisierte sich bei 105 lb bei einer Größe von 60,5 Inch. Nach 90 Tagen mit 1000 mg/Tag Quetiapin und 45 mg/Tag des Produkts auf Amphetaminbasis erfreute er sich gemeinsam mit seiner Familie an einem vollständigen Verschwinden früherer Symptome.

Beispiel 2

[0033] Folgendes zeigt repräsentative pharmazeutische Dosierungsformen, die die Verbindung 11-(4-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl)dibenzo[b,f][1,4]-thiazepin-fumarat (2:1) enthielten.

(a) Tablette	mg/Tablette
Quetiapinfumarat	50,0
Mannitol, USP	223,75
Croscarmellose-Natrium	6,0
Maisstärke	15,0
Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)	2,25
Magnesiumstearat	3,0
(b) Kapsel	
Quetiapinfumarat	10,0
Mannitol, USP	488,5
Croscarmellose-Natrium	15,0
Magnesiumstearat	1,5

[0034] Die oben genannten Formulierungen können durch herkömmliche Prozeduren erhalten werden, die in der Pharmazie allgemein bekannt sind. Die Tabletten können durch herkömmliche Mittel magensaftresistent überzogen werden, zum Beispiel durch Bereitstellung eines Überzugs aus Celluloseacetatphthalat.

[0035] Eine bevorzugte Formulierung ist jene, die im Handel als Quetiapinfumarat erhältlich ist.

Patentansprüche

1. Verwendung von Quetiapin oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon in der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Aufmerksamkeitsmangel-Hyperaktivitätsstörung, Verhaltensstörung oder einer verwandten Störung.

2. Verwendung nach Anspruch 1 von Quetiapin oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon in der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Verhaltensstörung, die im Kindesalter eintritt.

3. Verwendung nach Anspruch 1 von Quetiapin oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon in

der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Verhaltensstörung, die im Jugendalter eintritt.

4. Verwendung nach Anspruch 1 von Quetiapin oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon in der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Aufmerksamkeitsmangel-Hyperaktivitätsstörung.

5. Verwendung von Quetiapin oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon in der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Aufmerksamkeitsmangel-Hyperaktivitätsstörung, Verhaltensstörung oder einer verwandten Störung, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament zusätzlich ein oder mehrere Mittel umfasst, ausgewählt aus Amphetamin, Methylphenidat, Bupropion, Desipramin, Imipramin und Nortriptylin.

6. Verwendung nach Anspruch 5, wobei das Quetiapin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon und das andere Mittel oder die Mittel gleichzeitig, der Reihe nach oder getrennt verabreicht werden.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen