



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 34 110 T2** 2007.12.06

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 152 760 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 34 110.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US00/03396**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 911 753.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2000/047210**

(86) PCT-Anmeldetag: **09.02.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **17.08.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **14.11.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **28.03.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **06.12.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/44** (2006.01)
A61K 31/4409 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

119273 P 09.02.1999 US

(73) Patentinhaber:

**The UAB Research Foundation, Birmingham, Ala.,
US**

(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**

(72) Erfinder:

MEYTHALER, Jay M., Birmingham, AL 35216, US

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON 4-AMINOPYRIDIN ZUR BEHANDLUNG VON PERIPHEREN NEUROPATHIEN**

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 die Verwendung von 4-Aminopyridin für die Behandlung von peripheren Neuropathien und genauer gesagt die Behandlung von demyelinisierenden peripheren Neuropathien.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Um einen Hintergrund zu geben, demyelinisierende periphere Neuropathien oder Krankheiten können sowohl im zentralen Nervensystem als auch im peripheren Nervensystem vorkommen. Multiple Sklerose (MS) ist eine degenerative und entzündliche neurologische Krankheit, die das zentrale Nervensystem und genauer gesagt die Markscheide befällt. MS verursacht Entmarkung von Nervenfasern, was zu einem Kurzschließen von Nervenimpulsen und so einem Verlangsamen oder Blockieren der Übertragung entlang den Nervenfasern mit damit verbundenen Behinderungssymptomen einschließlich Spastizität, Verlust von motorischer Kraft und schmerzhaften Dysästhesien (neurogenem Schmerz) führt. Im Gegensatz dazu kommt bei peripherer demyelinisierender Neuropathie Spastizität nicht vor, jedoch sind Schwäche und neurogener Schmerz problematisch. Periphere Neuropathien sind mit einer Anzahl von Krankheiten, Syndromen oder Leiden verbunden, einschließlich, ohne aber darauf begrenzt zu sein, erworbener Krankheiten oder Leiden einschließlich Guillain-Barre-Syndrom (GBS), chronischer demyelinisierender Polyradiculoneuropathie (CIDP), Diabetes mellitus (in den Vereinigten Staaten beträgt die Prävalenz von diabetischer Neuropathie allein über eine Million) oder der hereditären motorisch-sensiblen Neuropathien (Charcot-Marie-Tooth-Krankheit, Friedrich-Ataxie, Porphyrie, Lipoprotein-Neuropathien und familiäre Amyloidneuropathien).

[0003] Die US-Patentschrift 5540938 von Masterson et al., erteilt am 30. Juli 1996 und übertragen auf die Elan Corporation, offenbart ein Verfahren für die Behandlung von neurologischen Krankheiten, gekennzeichnet durch Entmarkung des zentralen Nervensystems, wie beispielsweise MS und Alzheimerkrankheit, durch die Verabreichung von Mono- oder Diaminopyridin an einen Patienten mit der Entmarkungskrankheit des zentralen Nervensystems. Die Patentschrift von Masterson et al. lehrt nur die Besserung von Symptomen, die mit Entmarkungskrankheiten des zentralen Nervensystems verbunden sind, und beschreibt nicht die Verwendung von Aminopyridinen für die Behandlung von Entmarkungskrankheiten des peripheren Nervensystems oder deren Symptome.

[0004] Die US-Patentschrift 5545648 von Hansebout et al., erteilt am 13. August 1996 und übertragen auf die Canadian Spinal Research Organization, offenbart die Verwendung von 4-Aminopyridin für die Verringerung von chronischem Schmerz und Spastizität bei Patienten mit verletztem Rückenmark. Jedoch offenbart die Patentschrift von Hansebout et al. nur die Verwendung von 4-Aminopyridin für die Behandlung von Krankheiten und Verletzungen des zentralen Nervensystems, wie beispielsweise Rückenmarksverletzung. (Siehe auch Segal et al. (1998) „4-Aminopyridin Alters Gait Characteristics and Enhances Locomotion in Spinal Cord Injured Humans“ (4-Aminopyridin verändert die charakteristischen Gangeigenschaften und verbessert die Fortbewegung bei Menschen mit verletztem Rückenmark), The Journal of Spinal Cord Medicine, Bd. 21, S. 200–204; Tamura, R. et al. (1994), „3,4-Diaminopyridin in Demyelinating Peripheral Neuropathies“ (3,4-Diaminopyridin bei demyelinisierenden peripheren Neuropathien), Annals of Neurology, Bd. 36, Nr. 3).

[0005] Es ist interessant zu vermerken, daß im allgemeinen Entmarkungskrankheiten des zentralen Nervensystems wie beispielsweise MS sich nicht überkreuzen, um das periphere Nervensystem zu befallen, da das periphere Myelin in sowohl seiner Struktur als auch der Reaktion auf Antikörper anders als das Myelin des zentralen Nervensystems ist, obwohl sowohl das periphere Myelin als auch das zentrale Myelin viele gleiche charakteristische physiologische Eigenschaften für den darunter liegenden Nerv bereitstellen. Weiterhin verschonen Entmarkungskrankheiten des peripheren Nervensystems gewöhnlich das zentrale Nervensystem, wie bei GBS, Diabetes mellitus und hereditären motorisch-sensiblen Neuropathien veranschaulicht ist.

[0006] Dementsprechend würde es vorteilhaft und wünschenswert sein, ein Verfahren zur Behandlung von Entmarkungskrankheiten des peripheren Nervensystems zu haben. Die Verwendung von 4-Aminopyridin zeigt das Versprechen auf die Bereitstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Behandlung von Entmarkungskrankheiten des peripheren Nervensystems, wie beispielsweise GBS, welche auf dem Fachgebiet vorher noch nicht nachgewiesen ist. Die Verwendung von 4-Aminopyridin zur Behandlung von Entmarkungskrankheiten des peripheren Nervensystems erfüllt einen lange empfundenen und vorher unerfüllten Bedarf von praktischen Ärzten und denjenigen, die an Entmarkungskrankheiten des peripheren Nervensystems leiden, nach einer Behandlungsmodalität, die Symptome ihrer Krankheiten lindern kann.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0007] Verwendung von 4-Aminopyridin für die Herstellung eines Medikaments für die Behandlung einer Entmarkungskrankheit des peripheren Nervensystems, ausgewählt aus Guillain-Barre-Syndrom, Diabetes mellitus und hereditärer motorisch-sensibler Neuropathie.

[0008] Andere Vorteile der vorliegenden Erfindung werden leicht erkannt, da dieselbe durch Bezugnahme auf die folgende ausführliche Beschreibung besser verständlich wird, wenn sie im Zusammenhang mit den begleitenden Zeichnungen betrachtet wird, wobei:

[0009] **Fig. 1** eine graphische Darstellung ist, die die motorische Kraft der unteren Extremitäten über die Zeit für sowohl behandelte als auch unbehandelte Patienten veranschaulicht, wobei die dünne Linie das Placebo und die dicke Linie das aktive Arzneimittel darstellt;

[0010] **Fig. 2** eine graphische Darstellung ist, die die motorische Kraft der oberen Extremitäten über die Zeit für unbehandelte und behandelte Patienten veranschaulicht, wobei die dünne Linie das Placebo und die dicke Linie das aktive Arzneimittel darstellt; und

[0011] **Fig. 3** eine graphische Darstellung ist, die die Griffkraft über die Zeit für unbehandelte und behandelte Patienten veranschaulicht, wobei die dünne Linie das Placebo und die dicke Linie das aktive Arzneimittel darstellt.

[0012] Die Begriffe „Patient“ und „Versuchswesen“ bedeuten alle Lebewesen einschließlich Menschen. Zu Beispielen von Patienten oder Versuchswesen gehören Menschen, Kühe, Hunde, Katzen, Ziegen, Schafe und Schweine.

[0013] Der Fachmann ist leicht imstande, Patienten oder Versuchswesen mit einer Entmarkungskrankheit oder einem Leiden des peripheren Nervensystems zu identifizieren. Zum Beispiel Patienten, die an dem Guillain-Barre-Syndrom (GBS) oder Diabetes mellitus leiden.

[0014] Eine therapeutisch wirksame Menge ist eine Menge der Aminopyridinverbindung, die, wenn an einen Patienten oder ein Versuchswesen verabreicht, ein Symptom der Krankheit bessert.

[0015] Die Verbindung der vorliegenden Erfindung kann an einen Patienten entweder allein oder als Teil einer pharmazeutischen Zusammensetzung verabreicht werden. Die Zusammensetzungen können an Patienten entweder oral, rektal, parenteral (intravenös, intramuskulär oder subkutan), intrazisternal, intrathekal, intravaginal, intraperitoneal, intravesikal, lokal (Pulver, Salben oder Tropfen) oder als Mund- oder Nasenspray verabreicht werden.

[0016] Zusammensetzungen, die für parenterale Injektion geeignet sind, können physiologisch verträgliche sterile wässrige oder nichtwässrige Lösungen, Dispersionen, Suspensionen oder Emulsionen und sterile Pulver zur Rekonstitution zu sterilen, injizierbaren Lösungen oder Dispersionen umfassen. Zu Beispielen geeigneter wässriger und nichtwässriger Träger, Verdünnungsmittel, Lösungsmittel oder Vehikel gehören Wasser, Ethanol, Polyole (Propylenglycol, Polyethylenglycol, Glycerol und dergleichen), geeignete Gemische davon, Pflanzenöle (wie beispielsweise Olivenöl) und injizierbare organische Ester, wie beispielsweise Ethyloleat. Richtige Fluidität kann zum Beispiel durch die Verwendung einer Beschichtung, wie beispielsweise Lecithin, durch die Aufrechterhaltung der erforderlichen Teilchengröße in dem Fall von Dispersionen und durch die Verwendung von grenzflächenaktiven Mitteln aufrecht erhalten werden.

[0017] Diese Zusammensetzungen können auch Zusatzstoffe, wie beispielsweise konservierende, benetzende, emulgierende und dispergierende Mittel, enthalten. Die Verhinderung der Wirkung von Mikroorganismen kann durch verschiedene bakterizide und fungizide Mittel, zum Beispiel Parabene, Chlorbutanol, Phenol, Sorbinsäure und dergleichen, gesichert werden. Es kann auch wünschenswert sein, isotonische Mittel, zum Beispiel Zucker, Natriumchlorid und dergleichen, einzuschließen. Verlängerte Absorption der injizierbaren pharmazeutischen Form kann durch die Verwendung von Mitteln zustande gebracht werden, die die Absorption verzögern, zum Beispiel Aluminiummonostearat und Gelatine.

[0018] Zu festen Dosierungsformen für orale Verabreichung gehören Kapseln, Tabletten, Pillen, Pulver und Körnchen. In derartigen festen Dosierungsformen wird die aktive Verbindung mit mindestens einem inerten handelsüblichen Exciplienten (oder Träger), wie beispielsweise Natriumcitrat oder Dicalciumphosphat oder (a)

Füllstoffe oder Extensionsmittel wie zum Beispiel Stärken, Lactose, Saccharose, Glucose, Mannitol und Kieselsäure, (b) Bindemittel, wie zum Beispiel Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, Saccharose und Akaziengummi, (c) Befeuchtungsmittel, wie zum Beispiel Glycerol, (d) Zerfallhilfsmittel, wie zum Beispiel Agar-Agar, Calciumcarbonat, Kartoffel- oder Tapiokastärke, Alginsäure, bestimmte komplexe Silicate und Natriumcarbonat, (e) Lösungsverzögerer, wie zum Beispiel Paraffin, (f) Absorptionsbeschleuniger, wie zum Beispiel quaternäre Ammoniumverbindungen, (g) Benetzungsmittel, wie zum Beispiel Cetylalkohol und Glycerolmonostearat, (h) Adsorbentien, wie zum Beispiel Kaolin und Bentonit und (i) Gleitmittel, wie zum Beispiel Talkum, Calciumstearat, Magnesiumstearat, feste Polyethylenglycole, Natriumlaurylsulfat oder Gemische davon, gemischt. In dem Fall von Kapseln, Tabletten und Pillen können die Dosierungsformen auch Puffersubstanzen umfassen.

[0019] Feste Zusammensetzungen eines ähnlichen Typs können auch als Füllstoffe in weichen und harten gefüllten Gelatinekapseln angewendet werden, indem derartige Excipienten wie Lactose oder Milchzucker ebenso wie Polyethylenglycole mit hohem Molekulargewicht und dergleichen verwendet werden.

[0020] Feste Dosierungsformen, wie beispielsweise Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Körnchen, können mit Beschichtungen und Schalen, wie beispielsweise enterische Beschichtungen und andere auf dem Fachgebiet bekannte, hergestellt werden. Sie können Trübungsmittel enthalten und können auch von derartiger Zusammensetzung sein, daß sie die aktive Verbindung oder die Verbindungen in einem bestimmten Teil des Intestinaltrakts in einer verzögerten Weise freisetzen. Beispiele einbettender Zusammensetzungen, die verwendet werden können, sind polymere Substanzen und Wachse. Die aktiven Verbindungen können, wenn geeignet, auch in mikroeingekapselter Form mit einem oder mehreren von den vorstehend erwähnten Excipienten sein.

[0021] Zu flüssigen Dosierungsformen für orale Verabreichung gehören pharmazeutisch verträgliche Emulsionen, Lösungen, Suspensionen, Sirupe und Elixiere. Zusätzlich zu den aktiven Verbindungen können die flüssigen Dosierungsformen inerte Verdünnungsmittel, enthalten, die auf dem Fachgebiet üblicherweise verwendet werden, wie beispielsweise Wasser oder andere Lösungsmittel, solubilisierende Mittel und Emulgatoren, wie zum Beispiel Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglycol, 1,3-Butylenglycol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaamenöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl, Glycerol, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglycole und Fettsäureester von Sorbitan oder Gemische dieser Substanzen und dergleichen.

[0022] Neben derartigen inerten Verdünnungsmitteln kann die Zusammensetzung auch Adjuvantien, wie beispielsweise Benetzungsmittel, emulgierende und suspendierende Mittel, süßende, aromatisierende und parfümierende Mittel, einschließen.

[0023] Suspensionen können zusätzlich zu den aktiven Verbindungen suspendierende Mittel, wie zum Beispiel ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbitol und Sorbitanester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragacanth oder Gemische dieser Substanzen und dergleichen, enthalten.

[0024] Zusammensetzungen für rektale Verabreichungen sind vorzugsweise Suppositorien, die durch Mischen der Verbindungen der vorliegenden Erfindung mit geeigneten, nicht irritierenden Excipienten oder Trägern, wie beispielsweise Kakaobutter, Polyethylenglycol oder ein Suppositorienwachs, hergestellt werden können, die bei gewöhnlichen Temperaturen fest, aber bei Körpertemperatur flüssig sind und deshalb im Rektum oder in der Vaginalhöhle schmelzen und die aktive Komponente freisetzen.

[0025] Zu Dosierungsformen für topische Verabreichung einer Verbindung dieser Erfindung gehören Salben, Pulver, Sprays und Inhalierungsmittel. Die aktive Komponente wird unter sterilen Bedingungen mit einem physiologisch verträglichen Träger und allen Konservierungsmitteln, Puffern oder Treibmitteln, wie sie erforderlich sein können, gemischt. Es ist auch vorgesehen, daß ophthalmische Formulierungen, Augensalben, Pulver und Lösung innerhalb des Bereichs dieser Erfindung sind.

[0026] Die Verbindung der vorliegenden Erfindung kann an einen Patienten mit Dosierungsniveaus in dem Bereich von etwa 0,1 bis etwa 1000 mg pro Tag verabreicht werden. Für einen normalen erwachsenen Menschen mit einem Körpergewicht von etwa 70 Kilogramm ist eine Dosierung in dem Bereich von etwa 0,01 bis etwa 100 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag vorzuziehen. Die verwendete spezifische Dosierung kann jedoch variieren. Zum Beispiel kann die Dosierung von einer Anzahl von Faktoren abhängen, die die Bedürfnisse des Patienten, die Schwere des Leidens, das behandelt wird, und die pharmakologische Aktivität der Ver-

bindung, die verwendet wird, einschließen. Die Bestimmung von optimalen Dosierungen für einen speziellen Patienten ist dem Fachmann bekannt.

[0027] Außerdem ist beabsichtigt, daß die vorliegende Erfindung Verbindungen abdeckt, die entweder unter Verwendung standardmäßiger organischer Synthesetechniken einschließlich kombinatorischer Chemie oder durch biologische Verfahren, wie beispielsweise durch Metabolismus, hergestellt werden.

[0028] Mit den nachstehend dargestellten Beispielen ist beabsichtigt, spezielle Ausführungsformen der Erfindung zu veranschaulichen, und mit ihnen ist nicht beabsichtigt, den Bereich der Patentbeschreibung einschließlich der Patentansprüche in irgendeiner Weise zu begrenzen.

EXPERIMENTELLE DATEN

GESTALTUNG DER STUDIE

[0029] Diese war eine doppelblinde Placebo-kontrollierte Cross-over-Studie mit eskalierender Dosis der Phase 1 bei Versuchspersonen mit GBS ähnlich denjenigen, die für MS und SCI vorgeschlagen wurden. Ein anfänglicher Versuch mit zehn Patienten wird für keine der zwei Behandlungssequenzen (A oder B) randomisiert, wie nachstehend gezeigt ist.

POPULATION

[0030] Die Studienpopulation besteht aus Versuchspersonen mit GBS-Schädigung, deren neurologischer Status seit mindestens achtzehn Monaten stabil ist. Zehn Versuchspersonen werden aufgenommen.

EINSCHLUßKRITERIEN

- Männlich oder weiblich, 18 bis 75 Jahre alt, unabhängig von der Rasse.
- Die Versuchsperson ist dazu in der Lage und hat vor der Durchführung aller speziellen Prozeduren der Studie freiwillig die informierte Einwilligung gegeben.
- Die Versuchsperson hat eine neurologische Beeinträchtigung sekundär zu GBS, die seit mindestens achtzehn Monaten stabil ist.
- Die Versuchsperson ist nicht in der Lage, ohne unterstützende Vorrichtungen mehr als 60 Meter (**200 Fuß**) zu gehen.
- Die Versuchsperson ist in der Lage und willens, das Protokoll zu befolgen.
- Die Versuchsperson hat starke Schmerzen.
- Die Versuchsperson hat abnormale motorische oder sensorische Nervenleitungsgeschwindigkeiten in mindestens zwei getesteten Nerven.

AUSSCHLUßKRITERIEN

- Die Versuchsperson ist eine schwangere Frau (wie durch einen Urin-Schwangerschaftstest bestimmt), eine stillende Frau oder eine Frau im gebärfähigen Zustand, die keine der folgenden Methoden zur Geburtenkontrolle verwendet (orales Kontrazeptivum, implantierbare Kontrazeption oder injizierbares kontrazeptives Mittel, Barriereverfahren zur Kontrazeption) oder nicht operativ sterilisiert ist.
- Die Versuchsperson hat eine Anamnese von Anfällen.
- Die Versuchsperson hat eine bekannte Allergie gegen pyridinhaltige Substanzen.
- Die Versuchsperson hat Anzeichen für eine Beteiligung des oberen motorischen Neurons.
- Die Versuchsperson hat irgendein medizinisches Leiden, einschließlich psychiatrischer Krankheit, das die Interpretation des Studienüberwachers beeinträchtigen würde.
- Die Versuchsperson hatte begleitende Medikationen mit einer stabilen Dosis/einem Regime für weniger als drei Wochen, und/oder es wird erwartet, daß die stabile Dosis/das Regime begleitender Medikationen während des Verlaufs der Studie geändert wird.
- Die Versuchsperson hat eine Anamnese von Drogen- oder Alkoholmißbrauch innerhalb des letzten Jahres.
- Die Versuchsperson hat innerhalb von dreißig Tagen vor der Screeningvisite ein Medikament im Versuchsstadium erhalten.
- Die Versuchsperson hat in der Vergangenheit 4-Aminopyridin genommen, entweder durch Teilnahme an einer früheren Studie oder Selbstmedikation.

OBJEKTIVE NEUROLOGISCHE FUNKTIONELLE BEURTEILUNG

[0031] Zu sammelnde Variablen: Das Maßsystem für den neurologischen Status, das für diese Studie angegeben wird, ist:

Die motorische Kraft wurde auf der traditionellen Ordinalskala von 0–5 bewertet:

- 0 – abwesende motorische Kraft
- 1 – Spuren von motorischer Kraft
- 2 – kann das vorgegebene Gelenk bewegen, aber nur bei ausgeschalteter Schwerkraft
- 3 – kann das Gelenk gegen die Schwerkraft, aber nicht gegen eine entgegenstehende Kraft bewegen
- 4 – kann das Gelenk gegen eine entgegenstehende Kraft bewegen, aber die Kraft ist nicht normal für die Person oder symmetrisch
- 5 – normale motorische Kraft

[0032] Diese Skala wurde angewendet, um die folgende motorische Kraft für jede von diesen Gelenkbewegungen auf sowohl der rechten als auch der linken Seite zu messen: Hüftflexion, Hüftadduktion, Hüftabduktion, Knieflexion, Knieextension, Knöcheldorsalflexion, Knöchelplantarflexion, Schulterabduktion, Ellbogenextension, Ellbogeaflexion, Handgelenkflexion und Handgelenkextension.

[0033] Zusätzlich wurden auch die folgenden Kriterien bewertet:

Die Handgreifkraft wurde auf einem Handdynamometer gemessen, das kalibriert worden war. Jedem Patienten wurden drei Versuche, getrennt durch Ruhezeiten von 30 Sekunden, gegeben, und die stärkste der drei Messungen wurde für jede Hand aufgezeichnet.

[0034] Außerdem wurden beim Beginn der Studie und in jeder Woche der Studie Serumlaboratoriumsproben gezogen. Die Serumlaboratoriumsproben schlossen Glucose, Blutharnstoffstickstoff, Kreatinin, Harnsäure, Calcium, Gesamtprotein, Albumin, Phosphat, Gesamtbilirubin, Cholesterin, LDH, SGOT/AST, alkalische Phosphatase, Hämatokrit, Hämoglobin, Erythrozytenzählung, Thrombozytenzählung und Leukozytenzählung mit Differential ein.

[0035] Zu Behandlungsvariablen, die zu sammeln sind, gehören das Verfahren des Blasenmanagement ebenso wie die Verwendung von einem Ventilator, Plasmapherese, Steroiden und intravenösem Immunoglobulin (Mg), da diese Variablen in Zusammenhang mit der Schwere der Krankheit stehen (Zelig G, Ohry A, Shemsesh Y, Bar-On Z, Blumen M, Brooks ME. The rehabilitation of patients with severe Guillain-Barre syndrome (Die Rehabilitation von Patienten mit schwerem Guillain-Barre-Syndrom). Paraplegia 1988; 26: 250–254; Meythaler JM, DeVivo MJ, Braswell WC. Rehabilitation outcomes of patients who have developed Guillain-Barre syndrome (Rehabilitationsergebnisse von Patienten, die Guillain-Barre-Syndrom entwickelt haben). Am J Phys Med Rehabil 1997; 76: 411–419). Information wird auch über GBS-Subtyp, GBS-Etiologie, allgemeine demographische charakteristische Eigenschaften der Patienten, relevante medizinische Anamnese, Länge der Aufenthaltsdauer während akuter Pflege und Rehabilitation, Kosten für akute Pflege und Rehabilitation, Sponsoren der Pflege und Rehospitalisationen gesammelt (Meythaler JM. Rehabilitation of Guillain-Barre syndrome (Rehabilitation des Guillain-Barre-Syndroms). Arch Phys Med Rehabil 1997; 78: 872–9; Meythaler JM, DeVivo MJ, Braswell WC. Rehabilitation outcomes of patients who have developed Guillain-Barre syndrome (Rehabilitationsergebnisse von Patienten, die Guillain-Barre-Syndrom entwickelt haben). Am J Phys Med and Rehabil 1997; 76: 411–9.). Diese Daten sind Teil der gegenwärtig finanzierten NIDRR-Studie über den Ausgang des GBS, die hier am UAB finanziert werden.

DATENANALYSE/DATENBANKENTWICKLUNG

[0036] Die Einbringlichkeit und letztliche Qualität der Information, die in jeder Variablen enthalten ist, wird sowohl subjektiv als auch objektiv beurteilt.

[0037] Das gesamte Projektteam überprüft die angegebenen Häufigkeitsverteilungen, Mittelwerte, Kreuztabellierungen usw. von jeder Variablen auf Plausibilität. Wenn zum Beispiel eine hohe oder niedrige Inzidenz einer speziellen Komplikation berichtet wird, die mit der klinischen Erfahrung der Untersuchungssachverständigen unvereinbar zu sein scheint, dann wird die Definition dieser Variablen nochmals überlegt und, wie es angemessen ist, entweder unverändert belassen, geklärt oder gestrichen. Komplikationen, die nicht in allen Fällen vorkommen, sind ebenfalls Kandidaten für Streichung, während unvorhergesehene Ereignisse Kandidaten für Hinzufügung zu der Datenbank sein können. Diese Verfahrensweise ist seit vielen Jahren erfolgreich von den Model Spinal Cord Injury Systems (Modellsysteme von Rückenmarksverletzung) verwendet worden.

EMG NCS

[0038] Alle Patienten haben zwei motorische und sensorische Nervenzustände (insgesamt vier motorische, vier sensorische) der oberen und unteren Extremitäten, die in dem Aufnahmezeitraum und an dem maximalen Punkt der Arzneimittelführung in sowohl der A- als auch der B-Phase gezeigt werden. Dies beurteilt die objektive Verbesserung in der Nervenleitungsgeschwindigkeit mit der Verwendung von 4-AP. Nervenleitungsgeschwindigkeiten und -amplituden werden für mediane und peroneale Nerven gezeigt.

DOSIERUNGSSEQUENZ

[0039] 4-Aminopyridin kann compoundiert werden. Das Arzneimittel wurde am Ort durch eine pharmazeutische Compoundierungsgesellschaft (Scott Wepfer Rph, The Compounding Shoppe) compoundiert. Diese Vermischung sollte für einige Wochen stabil sein.

Sequenz	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Woche 5	Woche 6	Woche 7
A	10 mg bid	15 mg bid	20 mg bid	Auswaschen	Placebo	Placebo	Placebo
B	Placebo	Placebo	Placebo	Auswaschen	10 mg bid	15 mg bid	20 mg bid

[0040] Die Dosisescalation wird nur angewendet, wenn die Versuchsperson keine Dosis-limitierende Toxizität aufweist.

ERGEBNISSE

[0041] Acht Patienten wurden für den Doppelblindversuch rekrutiert. Es waren drei Männer und fünf Frauen. Eine Patientin fiel aufgrund der Entwicklung chronischer demyelinisierender Polyradiculoneuropathie (CIDP) aus der Studie heraus. Diese kann teilweise durch das 4-AP maskiert worden sein. Die verbliebenen sieben Patienten, Durchschnittsalter 57 (Bereich 27–73), vervollständigten das doppelblinde randomisierte Protokoll.

MOTORISCHE KRAFT

[0042] Die Kraft der unteren Extremitäten für Hüftabduktion, Hüftadduktion, Hüftflexion, Knieflexion, Knöchel-dorsalflexion und -plantarflexion vergrößerte sich bei der aktiven Medikation von einer mittleren motorischen Punktbewertung von 3,2 auf 3,7 ($p < 0,0001$, Friedman), wie in [Fig. 1](#) gezeigt ist.

[0043] Die Kraft der oberen Extremitäten für Hüftabduktion, Hüftadduktion, Hüftflexion, Knieflexion, Knöchel-dorsalflexion und -plantarflexion vergrößerte sich von einer mittleren motorischen Punktbewertung von 3,2 auf 3,7 ($p = 0,0065$, Friedman), wie in [Fig. 2](#) gezeigt ist.

[0044] Die Greifkraft verbesserte sich auf dem handgehaltenen Dynamometer ebenfalls. Die Greifkraft hatte sich vom Beginn der Studie im Vergleich zu der nach vier Wochen Behandlung ($p = 0,0243$, gepaarter Student-t-Test) signifikant vergrößert. Im Verlauf der vier Wochen näherten sich die wiederholten ANOVA-Messungen statistischer Signifikanz ($p = 0,0715$, ANOVA), wie in [Fig. 3](#) gezeigt ist.

LABORPROBEN

[0045] Nur drei Laboratoriumsproben wiesen eine statistisch signifikante Änderung auf. Die Harnsäure änderte sich von 6,4 auf 6,5, die SGOT ging von 25,1 auf 27,9 hoch und der Hämatokrit fiel von 42,7 auf 41,6. Keine dieser Änderungen ist klinisch signifikant und kann eine statistische Änderung widerspiegeln, da so viele Laboratoriumsproben getestet wurden. Alle anderen Laboratoriumsproben wiesen keine signifikanten Änderungen auf, während sie auf dem aktiven Mittel waren.

PLACEBO

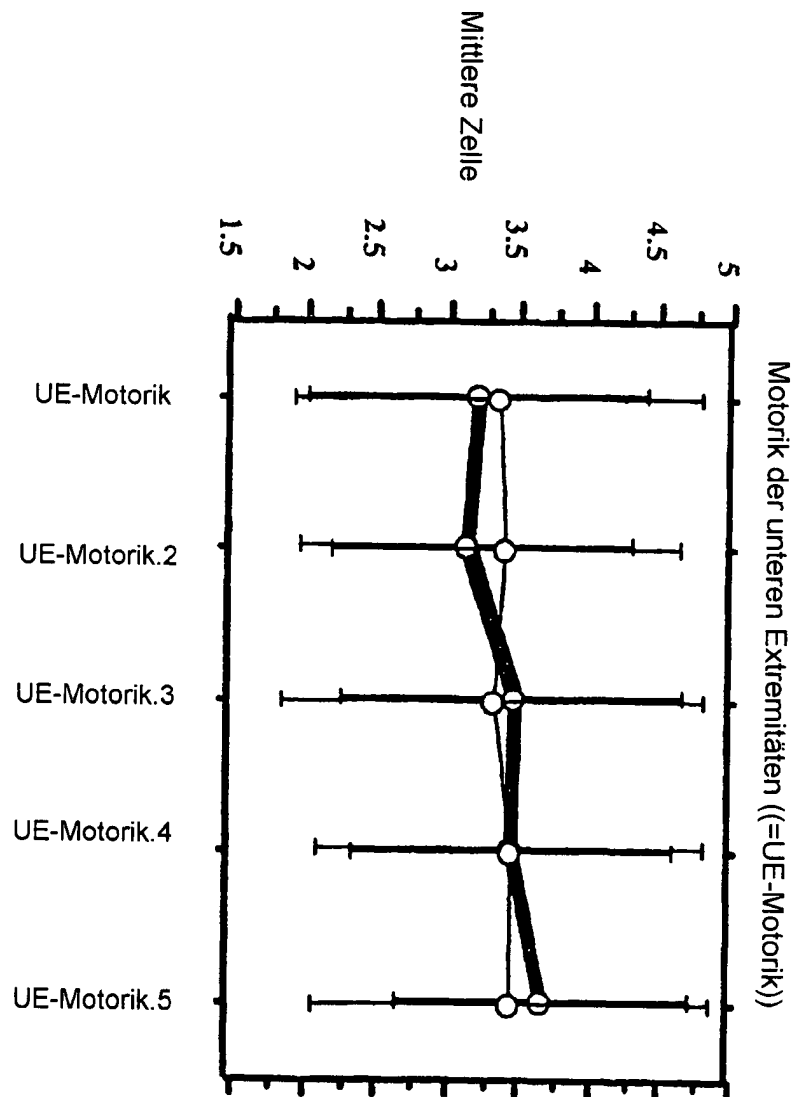
[0046] Es gab keine statistisch signifikante Erkenntnis, während sie auf dem Placebo-Mittel waren. Jedoch setzte sich für diejenigen Patienten, die zuerst auf dem aktiven Mittel waren, der Abfall der motorischen Kraft und der Greifkraft für bis zu zwei zusätzliche Wochen nach dem einwöchigen Zeitraum des Auswaschens fort. Dies zeigt an, daß die neuralen biologischen Wirkungen für mehr als zwei Wochen andauern können.

Patentansprüche

1. Verwendung von 4-Aminopyridin für die Herstellung eines Medikaments für die Behandlung einer Entmarkungskrankheit des peripheren Nervensystems, ausgewählt aus Guillain-Barré-Syndrom, Diabetes mellitus und hereditärer motorisch-sensibler Neuropathie.

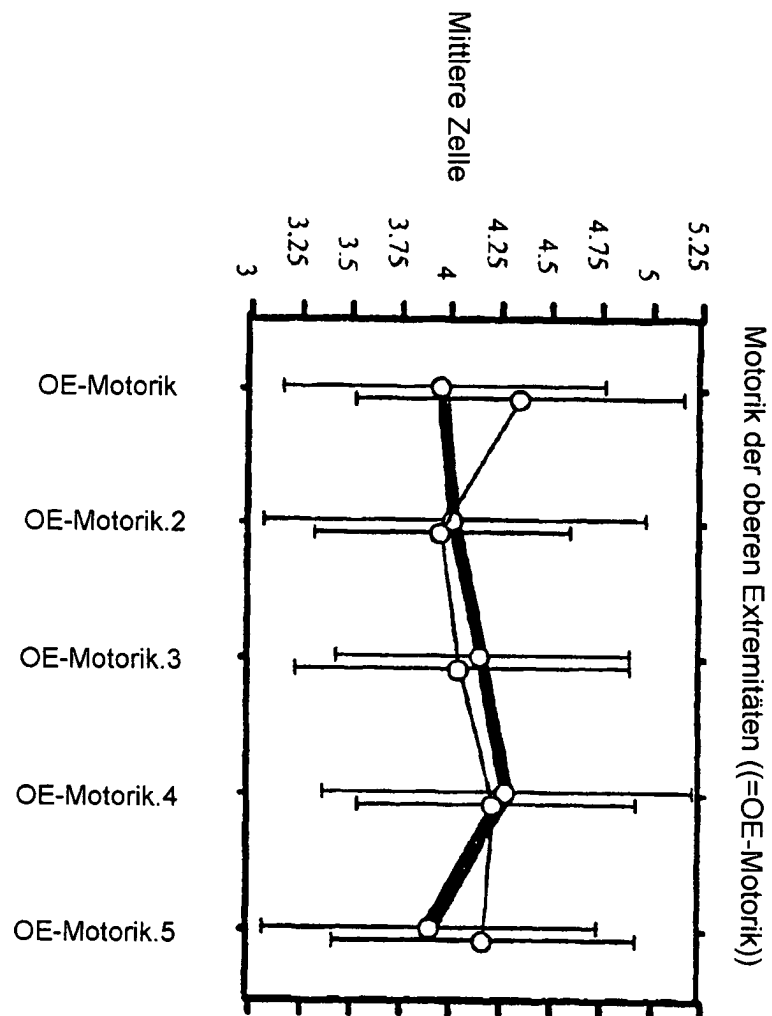
Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

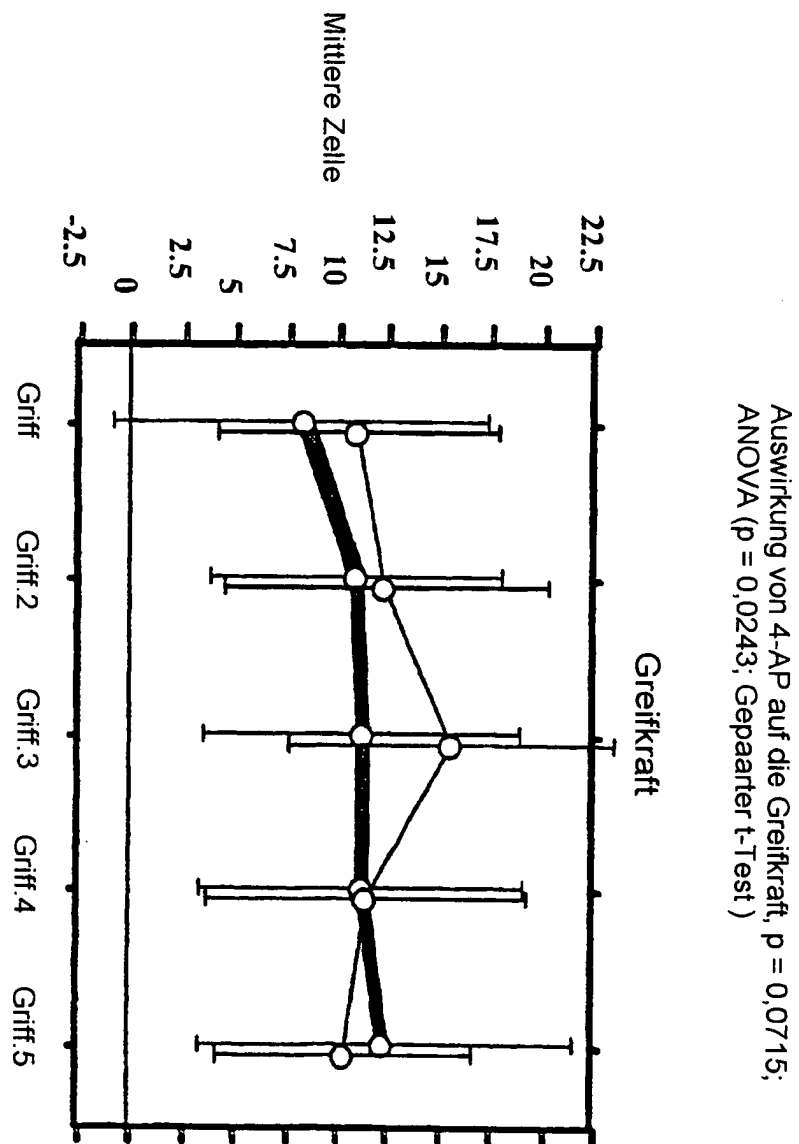


FIGUR 1

Auswirkung von 4-AP auf die motorische Kraft der oberen Extremitäten,
 $p = 0,0065$ Friedman



FIGUR 2



FIGUR 3