



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **317027**

(13) **B1**

(51) Int Cl⁷

A 61 K 31/135

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	19973170	(86)	Innt.inng.dag og søknadsnr	1996.01.04 PCT/US96/00091
(22)	Inng.dag	1997.07.08	(85)	Videreføringsdag	1997.07.08
(24)	Løpedag	1996.01.04	(30)	Prioritet	1995.01.11, US, 371341
(41)	Alm.tilgj	1997.09.02			
(45)	Meddelt:	2004.07.26			
(71)	Søker	Eli Lilly and Co , Lilly Corporate Center, IN46285 INDIANAPOLIS, US			
(72)	Oppfinner	John Harrison Heiligenstein, 1202 West 56th Street, Indianapolis, IN 46208, US			
		Gary D Tollefson, 9052 Diamond Pointe, Indianapolis, IN 46236, US			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS , P.O.Box 765 Sentrum, 0106 OSLO, NO			
(54)	Benevnelse	Anvendelse av tomoksetin ved behandling av ADHD			
(56)	Anførte publikasjoner	Green W.H.: "Nonstimulant Drugs in the Treatment of Attentions-Deficient Hyperactive Disorder", Child and Adolescent Psychiatric clinics of North America 1: 451-57 (1992)			
		WONG D.T. ET AL.: "A NEW INHIBITOR FOR NOREPINEPHRINE UPTAKE DEVOID OF AFFINITY FOR RECEPTORS IN RAT BRAIN", J. PHARMACOL. EXP. THERAP. 222: 61-65 (1982)			
(57)	Sammendrag				

Tomoksetin, en norepinefrin opptakhemmer blir
anvendt til å behandle
oppmerksomhets-svikt/hyperaktivitetsforstyrrelse.

Oppfinnelsen angår feltet farmasøytisk kjemi og psykiatrisk medisin, og beskriver anvendelse av tomoksetin for fremstilling av et medikament for behandling av den psykiatriske forstyrrelsen som er kjent som oppmerksomhets-svikt/hyperaktivitetsforstyrrelser (ADHD; attention-deficit/hyperactivity disorder).

5

I noen tiår har det vært kjent at et betydelig antall barn er vedvarende hyperaktive og har en kort oppmerksomhetsperiode slik at de har problemer på skolen og med mange personlige forhold. Slike barn ville i tidligere tider uten tvil ha blitt vurdert som uforbedrelige og straffet eller til og med bli anbrakt i institusjon. For lang tid tilbake ble det imidlertid erkjent at disse barna ikke kan kontrollere sin hyperaktivitet og uoppmerksomhet, og det medisinske apparatet begynte å forsøke å hjelpe dem. Metylfenidat (Ritalin) har blitt anvendt en tid for å behandle slike barn og forbedrer ofte betydelig deres evne til å fungere og eksistere sammen med andre mennesker i skole og hjemme. Medikamentet har imidlertid den ulempen at det krever flere doser pr. dag, og frembringer et tilbakefall når effekten av hver dose avtar. Medikamentet forårsaker søvnløshet og mangel på appetitt hos noen pasienter. Metylfenidat har både noradrenerg og dopaminerg aktiviteter.

Imipramin, desipramin, nortriptylin, amitriptylin og klomipramin ble også anvendt i noen tilfeller når det gjelder oppmerksomhets-svikt/hyperaktivitetsforstyrrelser (ADHD). Disse tricykliske medimentene har imidlertid flere fysiologiske mekanismer, og som en klasse, har de tendens til å produsere et antall bivirkninger og krever nøye oppfølging og dosetrittering.

I det siste tiår har psykiatere innsett at ADHD ikke bare er en forstyrrelse hos barn, men fortsetter også ofte i voksen alder. Det er åpenbart at hyperaktivitet og korte oppmerksomhetsperioder forårsaker alvorlige forstyrrelser i en voksen persons liv, men det er bare i det siste at slike pasienter har fått muligheter til å få noe behandling.

Behov for en sikker og bekvem behandling for ADHD, som kan anvendes både på barn og voksne og uten ulemper som metylfenidat innehar er fortsatt en utfordring innenfor det psykiatriske fagområdet.

Foreliggende oppfinnelse angår anvendelse av tomoksetin for fremstilling av et medikament for å behandle oppmerksomhets-svikt/hyperaktivitetsforstyrrelser.

Tomoksetin er et velkjent medikament, det kjemiske navnet er (R)-(-)-N-metyl-3-(2-metylfenoksy)-3-fenylpropylamin. Det blir vanligvis anvendt som et salt, og salter er innbefattet innenfor begrepet tomoksetin slik det her blir anvendt. Se f.eks. Gehlert, et al., Neuroscience Letters 157, 203-06 (1993) for en diskusjon når det gjelder

5 mekanismen til tomoksitins aktivitet som en noradrenalin gjenopptakshemmer.

Tomoksetin er relativt aktiv i den funksjon, og er vesentlig fri for andre sentralnervesystemaktiviteter ved konsentrasjon eller doser der den effektivt hemmer noradrenalin gjenopptak. Den er således relativt fri for bivirkninger og betraktes å være et selektivt medikament.

10

Wong D.T. et al.: "A New Inhibitor for Norepinephrine Uptake Devoid of Affinity for Receptors in Rat Brain", *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 222: 61-65 (1982)

beskriver forbindelsen tomoksitin og anvendelse av tomoksitin i forbindelse med behandling av depresjonslidelser. Dokumentet foreslår ikke bruk av forbindelsen til

15 behandling av ADHD.

Green W.H.: "Nonstimulant Drug used in the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder", *Child and Adolescent Psychiatric clinics of North America* 1: 451-57 (1992) beskriver bruk av ulike anti-depressiva til behandling av ADHD, men

20 omtaler ikke anvendelse av tomoksetin ved behandling av ADHD.

Foreliggende oppfinnelse angår således anvendelse av tomoksetin for fremstilling av et medikament for behandling av oppmerksomhetssvikt/hyperaktivitetsforstyrrelser.

25 Medikamentet kan anvendes ved behandling av barn, ungdom og voksne.

Videre angår foreliggende oppfinnelse anvendelse av tomoksetin for fremstilling av et medikament for behandling av ADHD, når den dominerende uoppmerksomhetstype av oppmerksomhetssvikt/hyperaktivitetsforstyrrelse behandles, når den dominerende

30 hyperaktiv-impulsive type av oppmerksomhetssvikt/hyperaktivitetsforstyrrelse behandles og når den kombinerte typen av oppmerksomhetssvikt/hyperaktivitetsforstyrrelse blir behandlet.

Tomoksetin er et bemerkelsesverdig sikkert medikament, og dens anvendelse ved

35 ADHD, både hos voksne og barn, er en overlegen behandling for forstyrrelsen på grunn av dens forbedrede sikkerhet. Tomoksetin er videre effektiv ved relativt lave doser, som diskutert under, og kan bli administrert sikkert og effektivt en gang pr. dag.

Vanskeligheter som oppstår ved gjentatte doseringer av pasienter, særlig barn og voksne med dårlig organisering av sitt liv, unngås således fullstendig..

- Den effektive dosen av tomoksetin for ADHD er i området fra ca. 5 mg/dag til ca. 100 mg/dag. Den foretrukkede voksne dosen er i området fra ca. 10 til ca. 80 mg/dag, og mer foretrukket er den voksne dosen fra ca. 20 til ca. 60 mg/dag. Barns dose er naturligvis midnre og er i området fra ca. 5 til ca. 70 mg/dag, mer å foretrekke fra ca. 10 til ca. 60 mg/dag og ytterligere å foretrekke fra ca. 10 til ca. 50 mg/dag. Optimal dose for hver pasient må som alltid angis av den behandlende lege i hvert tilfelle, ved å ta i betraktning pasientens størrelse, andre medikasjoner som pasienten krever, alvorlighetsgrad ved forstyrrelsen og alle andre omstendigheter hos pasienten.

- Siden tomoksetin blir raskt absorbert oralt og bare krever administrering en gang/dag, er det lite eller ingen grunn til å administrere den på noen annen måte enn oralt. Den kan bli fremstilt i form av en ren, stabil krystall, og blir således lett formulert på vanlige orale farmasøytiske former, slik som tabletter, kapsler, suspensjoner og lignende. De vanlige metodene innen farmasøytiske forskning kan anvendes. Den kan også bli administrert, dersom det er grunn til å gjøre det under spesielle omstendigheter, på andre farmasøytiske former, slik som injiserbar oppløsning, depotinjeksjoner, stikkpiller og lignende, som er velkjente og godt forstått av farmasøytiske forskere. Det vil hovedsakelig alltid være foretrukket å administrere tomoksetin som en tablett eller kapsel, og slike farmasøytiske former er anbefalt.

- ADHD-pasienten gjenkjennes relativt raskt, og de fleste mennesker har vært i kontakt med barn, også voksne, som utviser noen eller alle symptomene på forstyrrelsen. Den beste beskrivelsen av forstyrrelsen er de diagnostiske kriterier for ADHD, publisert av American Psychiatric Association in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Version (1994), som følger.

30 Diagnostiske kriterier for oppmerksomhets-svikt/hyperaktivitetsforstyrrelser

A. Enten (1) eller (2):

- (1) seks (eller flere) av følgende symptomer på uoppmerksomhet har vedvart i minst seks måneder i en grad som er dårlig tilpasset og inkonsekvent i forhold til utviklingsnivå:

Uoppmerksomhet

- (a) mislykkes ofte i å oppnå stor oppmerksomhet om detaljer eller gjør slurvfeil i skolearbeid, arbeid eller andre aktiviteter
- 5 (b) har ofte vanskeligheter med vedvarende oppmerksomhet ved gjøremål eller i spilleaktiviteter
- (c) synes ofte ikke å høre når man blir tilsnakket direkte
- 10 (d) følger ikke instruksjoner og mislykkes i å avslutte skolearbeid, arbeidsoppgaver i huset eller oppgaver på arbeidsplassen (som ikke skyldes opposisjonell oppførsel eller svikt i å forstå instruksjoner)
- 15 (e) har ofte vanskeligheter med organisering av oppgaver og aktiviteter
- (f) unngår ofte, misliker eller er motvillig til engasjement i oppgaver som krever vedvarende mental anstrengelse (slik som skolearbeid eller hjemmearbeid)
- 20 (g) mister ofte ting som er nødvendig for oppgaver eller aktiviteter (f.eks. leker, skoleleikse, blyanter, bøker eller verktøy)
- 25 (h) blir ofte lett distraheret av ytre stimuli
- (i) ofte glemsom når det gjelder daglige aktiviteter
- (2) seks (eller flere) av følgende symptomer på hyperaktivitet-impulsivitet som har vedvart i minst 6 måneder i en grad som er dårlig tilpasset og inkonsekvent i forhold til utviklingsnivåer:
- 30

Hyperaktivitet

- 35 (a) ofte urolig med hender eller føtter eller vrir seg på sete
- (b) forlater ofte plassen i klasserom eller i andre situasjoner der det

forventes at man forblir sittende

- 5 (c) løper ofte rundt eller klatrer i situasjoner som er upåssende (hos ungdommer eller voksne, kan være begrenset til subjektiv følelse av rastløshet)
- (d) har ofte vanskeligheter med å spille eller engasjere seg i rolige fritidsaktiviteter
- 10 (e) ofte “full fart” eller reagerer ofte som “drevet av en motor”
- (f) snakker ofte mye
- 15 *Impulsivitet*
- (g) buser ofte ut med svarene før spørsmålene er blitt fullført
- (h) har ofte vanskeligheter med å vente på tur
- 20 (i) avbryter ofte eller trenger inn på andre (f.eks. bryter inn i samtaler eller spill)

- 25 B. Noen hyperaktive-impulsive eller uoppmerksomhetssymptomer som forårsaker svekkelsen var tilstede før 7 års alder.
- C. Noe svekkelse fra symptomene er tilstede i to eller flere sett (f.eks. i skole) [eller arbeid] og hjemme).
- 30 D. Det må være klar evidens for klinisk signifikans svekkelse i sosial, akademisk eller yrkesmessig funksjonering.
- E. Symptomene forekommer ikke utelukkende i løpet av en Pervasiv utviklingsforstyrrelse, schizofreni eller annen psykotisk forstyrrelse og ikke blir gjort bedre rede for av andre mentale forstyrrelser (f.eks. humørforstyrrelser, angstforstyrrelser, dissociative forstyrrelser eller en personlighetsforstyrrelse).
- 35

Slik man kan se er ADHD en forstyrrelse som utgjøres av to komponenter, oppmersomhetssviktkomponenten og hyperaktivitetskomponenten, som i en viss grad er uavhengige. Behandling med tomoksetin er effektiv hos pasienter som primært lider av en av komponentene eller av den kombinerte forstyrrelsen.

5

- Selv om ADHD primært fremdeles betraktes som en forstyrrelse hos barn, forstår man nå at mange av ADHD pasienter, så mange som 50% fortsetter å lide av forstyrrelsen gjennom ungdomstiden til voksen. Biederman og kolleger har studert omfattende den voksne ADHD-pasienten og har funnet mange tilfeller. Se f.eks. Biederman et al., Am. J. Psychiatry 150, 1792-98 (1993). De observerte at tilfeller av voksen ADHD ofte ble funnet blant foreldre og voksne søsken av pasienter med ADHD i barndommen. Det synes således som om sykdommen ikke bare vedvarer fram til voksen alder, men er arvelig.
- 15 Biederman et al. artikkelen som er sitert over, så vel som andre artikler av samme forfattere, Am. J. Psychiatry 148, 564-77 (1991), rapporterer studier av ADHD-pasienter som også har en eller flere andre psykiatriske forstyrrelser. Forfatterne indikerer at slik psykiatrisk ko-morbiditet er relativt vanlig blant ADHD-pasienter og tilslører naturlig diagnose og behandling av slike pasienter. Tomoksetin er effektiv ved behandling av
- 20 ADHD selv i situasjoner der den behandlede pasienten kan ha komplikasjoner med ko-morbiditet av en eller flere ytterligere forstyrrelser.

- Opplistingen over av diagnostiske kriterier indikerer alvorlighetsgraden ved ADHD og ulempene som den påfører pasienten. En person som er moderat alvorlig angrepet av
- 25 ADHD er i hovedsak fullstendig uegnet til å konsentrere seg og har således ikke evne til å utføre meningsfylt arbeid eller studie; pasienten er en vedvarende forstyrrelse og plage for de som er rundt henne eller han, på grunn av den unyttige impulsive aktiviteten som forstyrrelsen forårsaker; og sliter ut familie ved rengjøring og reparering av skader og ødeleggelser som han eller henne forårsaker. En slik pasient kan i skolealder ødelegge
- 30 lærerens mulighet til å gjennomføre klassens mål, fordi ADHD-barnet kontinuerlig vil forstyrre klassen, distrahere de andre barna og bruke opp mye av lærerens krefter. Det er således åpenbart at en forbedret behandling av ADHD er nødvendig, og at foreliggende oppfinnelse således er viktig for mange mennesker.
- 35 Anvendelse av tomoksetin ifølge foreliggende oppfinnelse for fremstilling av et medikament frembringer en effektiv behandling av pasienter som er barn, ungdom eller voksne, og det er ingen signifikant forskjell i symptomer eller detaljer på

behandlingsmåte blant pasienter av forskjellig alder. Generelt i forbindelse med foreliggende oppfinnelse blir et barn betraktet å være en pasient som har alder til pubertetsalder, en ungdom betraktes å være pasient fra pubertetsalder opptil ca. 18 år, og en voksen betraktes å være en pasient fra 18 års alder eller eldre.

5

Kliniske forsøk

Sikkerheten og effektiviteten til "Strattera" ved behandling av ADHD ble etablert ved seks randomiserte, dobbelt-blinde, placebo-kontrollerte studier hos barn, ungdom og voksne som oppfylte kriteriene for ADHD (DSM-IV-TR).

10

Resultatene fra disse seks studiene er innlevert til FDA i forbindelse med godkjenning av "Strattera".

15

TABELL 1: Studieforsøk med Strattera på unge mennesker	
STUDIE 1	
Antall deltakere	297 (213 fikk Strattera, 84 fikk placebo)
Alder	8 til 18 år
Medikamentadministrering	To ganger daglig før og etter skoletid
Varighet	8 uker
STUDIE 2	
Antall deltakere	170 (85 fikk Strattera, 85 fikk placebo)
Alder	6 til 16 år
Medikamentadministrering	Daglig før skoletid
Varighet	6 uker
STUDIE 3	
Antall deltakere	147 (65 fikk Strattera, 20 fikk metylfenidat, 62 mottok placebo)
Alder	6 til 16 år
Medikamentadministrering	To ganger daglig før og etter skoletid
Varighet	9 uker

STUDIE 4	
Antall deltakere	144 (64 mottok Strattera, 18 mottok metylfen..., 62 mottok placebo)
Alder	6 til 16 år
Medikamentadministrering	To ganger daglig før og etter skoletid

TABELL 2: Studieforsøk med Strattera på voksne mennesker	
STUDIE 5	
Antall deltakere	280 (141 fikk Strattera, 139 mottok placebo)
Alder	18 til 67 år
Medikamentadministrering	To ganger daglig om morgenen og tidlig på kvelden
Varighet	10 uker
STUDIE 6	
Antall deltakere	256 (129 fikk Strattera, 127 mottok placebo)
Alder	18 til 76 år
Medikamentadministrering	To ganger daglig om morgenen og tidlig på kvelden
Varighet	10 uker

- I hver av studiene ble det observert en statistisk signifikant forbedring av symptomene på ADHD ved anvendelse av "Strattera" sammenliknet med placebo. Resultatene viser
- 5 at Strattera er effektiv ved behandling av ADHD både hos barn, ungdom og voksne.

10

P a t e n t k r a v

1.

- Anvendelse av tomoksetin for fremstilling av et medikament for behandling av opp-
- 15 merksomhetssvikt/hyperaktivitetsforstyrrelser.

2.

Anvendelse ifølge krav 1, der pasienten er en voksen.

3.

5 Anvendelse ifølge krav 1, der pasienten er en ungdom.

4.

Anvendelse ifølge krav 1, der pasienten er et barn.

10 5.

Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, der den dominerende uoppmerksomhetstype av oppmerksomhetssvikt/hyperaktivitetsforstyrrelse behandles.

6.

15 Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, der den dominerende hyperaktiv-impulsive type av oppmerksomhetssvikt/hyperaktivitetsforstyrrelse behandles.

7.

20 Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, der den kombinerte typen av oppmerksomhetssvikt/hyperaktivitetsforstyrrelse blir behandlet.