(19) Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 60 2004 008 771 T2** 2008.06.12

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 626 709 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **60 2004 008 771.8**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US2004/003821**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **04 709 870.2**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/071501**
(86) PCT-Anmeldetag: **10.02.2004**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **26.08.2004**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **22.02.2006**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **05.09.2007**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **12.06.2008**

(51) Int Cl.[8]: ***A61K 31/137*** (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

445793 P	**10.02.2003**	**US**
473925 P	**29.05.2003**	**US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR

(73) Patentinhaber:
Shire Canada Inc., St. Laurent, Quebec, CA

(74) Vertreter:
Freischem und Kollegen, 50667 Köln

(72) Erfinder:
COUCH, Richard A., Chevy Chase, MD 20815, US;
MICHAELS, A. Shire Pharmaceutical Development, Rockville, MD 20850, US;
HODGKINS, Paul, Exton, PA 19341, US

(54) Bezeichnung: **ENANTIOMERE AMPHETAMINE ENTHALTENDE ZUSAMMENSETZUNGEN ZUR BEHANDLUNG VON AUFMERKSAMKEITSDEFIZIT-/HYPERAKTIVITÄTSSTÖRUNG (ADHD)**

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 Anmeldung beansprucht die Priorität der US-Provisional Anmeldung Nr. 60/445,793, eingereicht am 10. Februar 2003, und der US-Provisional Anmeldung Nr. 60/473,925, eingereicht am 29. Mai 2003.

[0002] Amphetamine sind lange als Stimulatoren von ZNS-Aktivität bei Menschen anerkannt. Man glaubt, dass Amphetamine zum Beispiel die Freisetzung und Aufnahme von exzitatorischen Neurotransmittern, wie Dopamin und Norepinephrin, modulieren. Sie werden verwendet bei der Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen (ADHD) bei Kindern, Jugendlichen, Erwachsenen etc., und können auch verwendet werden, um andere Störungen zu behandeln. Sie können alleine oder mit anderen aktiven Bestandteilen verabreicht werden. Siehe, allgemein, WO 00/23055, USSN 60/414401 und USSN 60/4319636. Handelsnamen von Amphetaminen schließen z. B. Dexedrene®, DextroStat®, schnell freisetzende Adderall®-Tabletten und Adderall XR® Kapseln ein, (57. Auflage des "Physicians Desk Reference", ("Thomson PDR")).

[0003] In solchen Produkten ist das Amphetamin üblicherweise in Form eines Salzes oder mehrerer Salze enthalten, z. B. in Adderall XR®- und Adderall®-Tabletten eine Mischung von Dextroamphetaminsulfat, Dextroamphetaminsaccharat, Amphetaminaspartatmonohydrat und Amphetaminsulfat. Wie man sehen kann sind die Amphetamine sowohl in racemischer als auch enantiomerer Form verwendet worden.

[0004] ADHD wird gegenwärtig als eine kognitive/Verhaltensentwicklungsstörung definiert. Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität werden gegenwärtig als klinische Hauptsymptome angesehen. Obwohl gegenwärtige Behandlungen nützlich sind, sind noch Verbesserungen erwünscht, insbesondere zur vorteilhaften Behandlung irgendeines Symptoms oder mehrerer Symptome und/oder zur Verringerung der beobachteten Nebenwirkungen, z. B. Schlafstörung (z. B. erhöhte Latenz einzuschlafen, Phasenverschiebungen bei Schlafmustern, typischerweise in Richtung auf späteres Schlafen), verringerter Appetit etc..

[0005] Diese Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammenstellung, die eine für einen Tag wirksame Menge l- und d-Amphetamin umfasst, jeweils in Basen- und/oder Salzform, und jeweils angepasst auf eine solche Freisetzung, dass das molare Verhältnis von l-Amphetamin zu d-Amphetamin, die daraus in einer Zeitspanne später am Tag freigesetzt werden, höher ist als das genannte Verhältnis, das daraus in einer Zeitspanne früher am Tag freigesetzt wird, worin die genannte Zeitspanne später am Tag wenigstens eine Stunde der Zeitspanne früher am Tag folgend ist. In verschiedenen Aspekten betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Zusammenstellung, worin die genannte frühere Periode die Zeit ist vor 13:00 Uhr oder 11:00 Uhr an einem vorgegebenen Tag, und die genannte spätere Periode die Zeit danach ist (typischerweise ist eine nachfolgende Freisetzung mehr als ungefähr 3 Stunden nach einer früheren Freisetzung); worin das genannte Amphetamin, das in der genannten früheren Zeitspanne freigesetzt wird, im Wesentlichen nur d-Amphetamin, racemisches Amphetamin oder eine Mischung von d- und l-Amphetamin umfasst, die mehr d- als l-Amphetamin besitzt; worin das molare Verhältnis von d- zu l-Amphetamin, das in der genannten früheren Zeitspanne freigesetzt wird, 4/1 bis 2/1 ist; worin das molare Verhältnis von d- zu l-Amphetamin, das in der genannten früheren Periode freigesetzt wird, geringer ist als 1/1; worin in der genannten frühen Periode im Wesentlichen nur d-Amphetamin freigesetzt wird; worin das genannte Amphetamin, das in der genannten früheren Periode freigesetzt wird, eine Mischung von d- und l-Amphetamin umfasst, das mehr l- als d-Amphetamin besitzt; worin das genannte Amphetamin, das in der genannten späteren Periode freigesetzt wird, im Wesentlichen nur l-Amphetamin, racemisches Amphetamin oder eine Mischung von d- und l-Amphetamin umfasst, die mehr l- als d-Amphetamin besitzt; worin das genannte Amphetamin, das in der genannten späteren Periode freigesetzt wird, eine Mischung von d- und l-Amphetamin umfasst, die mehr l- als d-Amphetamin besitzt; worin das molare Verhältnis von l- zu d-Amphetamin, das in der genannten späteren Periode freigesetzt wird, 2/1 bis 6/1 ist; worin im Wesentlichen nur l-Amphetamin in der genannten späteren Periode freigesetzt wird; worin die Amphetamin-Gesamtdosis pro Tag 1 bis 200 mg ist; welche zwei separate orale Dosierungsformen umfasst, eine, die gekennzeichnet ist, um zu einer Zeit verabreicht zu werden, damit sie Amphetamin-Freisetzung in der genannten früheren Periode bereitstellt, und die andere, die gekennzeichnet ist, um zu einer Zeit verabreicht zu werden, damit Amphetamin-Freisetzung in der genannten späteren Periode bereitgestellt wird; welche eine einzelne orale Dosierungsform umfasst, die Amphetamin-Freisetzung sowohl in den genannten früheren als auch den genannten späteren Perioden bereitstellt; welche eine Dosierungsform umfasst, die sofortige Freisetzung von d-Amphetamin in der genannten früheren Periode bereitstellt; worin Dosen individuell zu verschiedenen Zeiten zu verabreichen sind, oder einmal mit einer einzelnen, stufenweise freisetzenden Kapsel zu verabreichen sind; worin Dosen in einer Dosierungsform oder mehr Dosierungsformen verabreicht werden, die entweder sofort freisetzende oder gepulst freisetzende Dosierungsformen und/oder verzögert oder kontrolliert freisetzende Dosierungsformen sind; worin die verzögert oder kontrolliert freisetzenden Dosierungsformen oder Pillen oder Kapseln das l-Isomer enthalten; worin zwei Dosen von Amphetamin dem Patienten an einem Tag verabreicht

werden, wobei die erste Dosis ein Verhältnis von l- zu d-Isomer von 1:3 besitzt oder nur d-Isomer enthält, und die spätere Dosis ein Verhältnis von l- zu d-Isomer von größer als 1:1 besitzt oder nur l-Isomer enthält; oder worin die zweite Dosis nur l-Isomer enthält.

[0006] In anderen Aspekten betrifft die Erfindung die Verwendung von wirksamen Mengen der l- und d-Isomere von Amphetamin, für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von ADHD bei einem Patienten, worin die l- und d-Isomere von Amphetamin jeweils unabhängig voneinander in Form der freien Base und/oder Salzform vorliegen, und jeweils angepasst sind für die Freisetzung, so dass das molare Verhältnis von l-Amphetamin zu d-Amphetamin, das aus dem Medikament in einer Zeitspanne freigesetzt wird, die später am Tag ist, höher ist als das genannte Verhältnis, das aus dem Medikament in einer Zeitspanne früher am Tag freigesetzt wird; und worin das molare Verhältnis der Gesamtmenge von l-Isomer zu der Gesamtmenge von d-Isomer, das pro Tag verabreicht wird, größer ist als 1:3. In verschiedenen Aspekten betrifft die Erfindung die Verwendung einer solchen Zusammensetzung zur Behandlung von ADHD, worin Dosen individuell zu verschiedenen Zeiten zu verabreichen sind, oder nur einmal als einzelne, stufenweise freisetzende Kapsel zu verabreichen sind; worin Dosen in einer Dosierungsform oder mehr Dosierungsformen zu verabreichen sind, die entweder sofort freisetzende oder gepulst freisetzende Dosierungsformen sind, und/oder verzögerter oder kontrolliert freisetzende Dosierungsformen sind; worin die verzögert oder kontrolliert freisetzenden Dosierungsformen oder Pillen oder Kapseln das l-Isomer enthalten; worin zwei Dosen Amphetamin dem Patienten an einem Tag zu verabreichen sind, wobei die erste Dosis ein Verhältnis von l- zu d-Isomer von 1:3 besitzt oder nur d-Isomer enthält, und die spätere Dosis ein Verhältnis von l- zu d-Isomer von größer als 1:1 besitzt oder nur l-Isomer enthält; oder worin die zweite Dosis nur l-Isomer enthält.

[0007] In weiteren Aspekten betrifft die Erfindung die Verwendung einer pharmazeutischen Zusammenstellung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von ADHD bei einem Menschen. In einem Aspekt ist diese Verwendung zur Behandlung von ADHD eine Verwendung, worin Unaufmerksamkeit später am Tag durch das l-Isomer behandelt wird, bevorzugt so effektiv durch das genannte l-Isomer wie mit einer korrespondierenden molaren Menge von d-Amphetamin, und mit weniger Nebenwirkungen, z. B. weniger Schlafstörungen und/oder weniger Effekt auf Nahrungsaufnahme und/oder Gewichtsverlust. Demnach erzeugt in einem Ausführungsbeispiel das erhöhte l-Verhältnis am Tag (z. B. am Nachmittag) ein besseres Schlafprofil; in einem anderen erzeugt das erhöhte l-Verhältnis später am Tag (z. B. am Mittag) verringerte Effekte auf späteres Essen, z. B. Abendessen.

[0008] Mit "früh" oder "früher" beziehungsweise "spät" und "später,", die hierin austauschbar verwendet werden, ist gemeint, dass es wenigstens zwei Perioden an einem Tag gibt (z. B. typischerweise jeweils von einer Dauer von einer Stunde oder mehr, z. B. eine bis vier, fünf, sechs, acht Stunden), worin die relativen Mengen, die an d- und l-Amphetaminen freigesetzt werden, verschieden sind. Es kann drei, vier oder mehr Perioden geben, in denen die freigesetzten relativen Mengen an d- und l-Amphetamin variieren. In Bezug auf zwei beliebige von diesen, ist die chronologisch früher eintretende die frühe oder frühere Periode und die chronologisch nachfolgende Periode ist die späte oder spätere Periode. Bei bevorzugten Ausführungsbeispielen bezieht sich die spätere Periode der Erfindung auf die letzte solche Periode vor der Schlafenszeit. Das Verhältnis der Freisetzung von l- zu d-Amphetamin in der spätesten Periode wird höher sein als in allen anderen Perioden des Tages. Typischerweise ist eine frühe Periode vor 14:00 Uhr, 13:00 Uhr, 12:00 Uhr mittags oder 11:00 Uhr, bevorzugt um ungefähr 6:00 bis 10:00 Uhr, z. B. vor oder beim Frühstück, und eine späte Periode ist entsprechend danach, z. B. um oder nach 12 Uhr mittags, 14:00 Uhr, 16:00 Uhr, 18:00 Uhr, z. B. vor oder mit dem Mittagessen oder Abendessen, wobei chronologisch später auftretende späte Perioden üblicherweise häufiger angebracht sind bei Jugendlichen und Erwachsenen. Es sollte verständlich sein, dass alle diese Begriffe relativ sind und definiert werden in Zusammenhang mit einer Person, welche einen Schlafzeitplan hat, der in der Nacht stattfindet. Jedoch werden auch alternative Zeitpläne, z. B. jede Anzahl von Stunden der Verschiebung in einem vorgegeben Schlafzeitplan einer Person, oder sogar umgekehrte Zeitpläne, z. B. bei Personen die in Nachtschichten arbeiten, auch von der Definition umfasst, wo sich die Definitionen der Begriffe "früher" und "später" etc. entsprechend verschieben, um die Verschiebung im vorgegeben Zeitplan der Person zu berücksichtigen. Zum Beispiel würde die frühere Zeitspanne mit der ersten Aufnahme der Amphetamindosis einer Person an seinem oder ihrem "Tag" beginnen.

[0009] "Freisetzung" von Amphetamin, z. B. eines seiner Enantiomere, bedeutet die Abtrennung der Substanz aus einer Dosierungsform in das umgebende Milieu, z. B. das Innere eines Menschen, dem die Dosierungsform verabreicht wurde, flüssiges Medium, in welches die Dosierungsform platziert wurde zur Messung einer Lösungs- und/oder Freisetzungseigenschaft, wie deren Raten unter ausgewählten Bedingungen, die häufig das Innere des Menschen modellieren, wie den Magen, Darm etc. (z. B. wie in WO 00/23055 beschrieben).

[0010] Mit "im Wesentlichen nur" in Bezug auf ein gegebenes Enantiomer ist gemeint, dass das Ausführungsbeispiel weniger als 2 Mol-%, bevorzugt weniger als 1 Mol-% und am stärksten bevorzugt weniger als 0,5 Mol-% oder weniger des anderen Enantiomers enthält.

[0011] "Pharmazeutische Zusammenstellung" bezieht sich zum Beispiel auf zwei oder mehr Einheiten (z. B. pharmazeutisch verträgliche Bestandteile in einer gegebenen Dosierungseinheit (z. B. Tabletten, Kapseln, Dragees, Pflaster); einzelne Dosierungseinheiten, z. B. zwei oder mehr; und/oder einzelne Komponenten einer vorgegebenen Dosierungseinheit, z. B. Schichten, Perlen, Kammern, Matrizen, Beschichtungen, Formen), welche bei der Verabreichung zusammenwirken, um die erfindungsgemäßen Freisetzungseigenschaften zu erreichen. Folglich sind einzelne Dosierungseinheiten eingeschlossen, wie sie hierin an anderer Stelle beschrieben werden, wie Multischicht-, Multiperlen-, Multimatrix-, Multikammerformen, welche eine kontrollierte (z. B. gepulste, verzögerte, langsame, erste Ordnung, zweite Ordnung) Freisetzung über einen gesamten Tag in Übereinstimmung mit dieser Erfindung erreichen; und Mehrfach-Dosierungseinheiten (um simultan oder häufiger sequenziell verabreicht zu werden), typischerweise miteinander assoziiert, z. B. in Form eines Kits, das die Mehrfacheinheiten enthält, auf eine Weise gekennzeichnet, welche die Tageszeit oder relative zeitliche Reihenfolge angibt, in welcher die Einheiten zu verabreichen sind. Eines dieser vielen Kits ist eine konventionelle Blisterpackung (oder anderer Beutel oder ein Behältersystem), welche die Mehrfacheinheiten und Anleitungen oder Hinweise oder Kennzeichnungen bezüglich der Zeitvorgabe und Reihenfolge der Verabreichung enthält. Andere Arten der Kennzeichnung der Zeit des Tages und/oder Reihenfolge der Verabreichung können Form, Farbe, Größe etc. der Einheiten und deren Kombinationen einschließen.

[0012] "Wirksame Mengen" hat seine übliche Bedeutung, z. B. Mengen, die ausreichend sind, um einen nützlichen Effekt auf den behandelten Krankheitszustand, z. B. ADHD bei Kindern, Jugendlichen oder Erwachsenen, zu haben. Typische tägliche Gesamtdosen sind im Bereich von 1 bis 200 mg, typischer 5 bis 150 mg, bevorzugt 10 bis 100 mg, z. B. 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg. Dosierungsmengen, die bei einer vorgegeben Dosierungsform über vorgegebene Zeitintervalle in Übereinstimmung mit dieser Erfindung freigesetzt werden, werden sich über den Tag auf einen Wert in diesen typischen Bereichen addieren. Die molaren Verhältnisse, die in Übereinstimmung mit dieser Erfindung erreicht werden müssen, schließen alle Verhältnisse von im Wesentlichen nur einem der Enantiomere zu jedem anderen Verhältnis zwischen diesen beiden Extremen ein, so lange den Merkmalen der Erfindung entsprochen wird.

[0013] Diese Erfindung schließt alle möglichen Regime der Verabreichung der zwei Enantiomere von Amphetamin ein, z. B. Verabreichungszeiten während eines Tages für entweder eines oder beide, relative Dosen, alle Kombinationen der zwei Enantiomeren etc., so lange den Merkmalen der Erfindung entsprochen wird. Demnach schließen die Modi die Verabreichung von mehr des d-Isomers früh am Tag (z. B. 6:00 Uhr bis 11:00 Uhr) ein, z. B. nur d-Isomer oder ein molares Verhältnis von d/l von 1,5 bis 5/1 oder höher oder niedriger (z. B. 3/1 wie in Adderall®), und dann Verabreichen eines höheren Verhältnisses des l-Isomers später am Tag (z. B. 12:00 mittags oder später, z. B. 16:00 Uhr, 18:00 Uhr etc.), z. B. nur l-Isomer, oder ein molares Verhältnis von l/d von 1,5 bis 5/1 oder höher oder niedriger. Es ist auch möglich mehr l-Amphetamin als d-Amphetamin früher am Tag, oder die gleichen Mengen von jedem (z. B. in racemischer Form) zu verabreichen, so lange das erhöhte l-Verhältnis dieser Erfindung später am Tag erreicht wird. Gleichermaßen könne die Dosen eines jeden Isomers auf vielfältigste Weisen verabreicht werden, z. B. kann jedes separat, gemeinsam in einer einzelnen Zubereitung, gleichzeitig, sequenziell verabreicht werden. Dementsprechend kann in einem bevorzugten Ausführungsbeispiel ein d/l-Verhältnis am Morgen von größer als eins erreicht werden, durch Verabreichung von z. B. im Wesentlichen nur d-Isomer oder z. B. einer Dosis von Adderall®-Tabletten mit sofortiger Freisetzung (worin das d/l-Verhältnis 3/1 ist), oder einer Dosis von Adderall XR® (d/l ist 3/1 und eine zweite, gepulste 3/1 Dosis wird später am Tag freigesetzt), oder irgendeiner anderen Dosis von d/l größer als eins; und dem kann mindestens eine weitere Dosis nach dem Morgen folgen, worin das Verhältnis von l/d höher ist, als es in der Morgen-Dosis beziehungsweise den Morgen-Dosen war, wie oben beschrieben ist, worin eine solche spätere Dosis in sofort freisetzender Form vorliegt (z. B. über eine Periode von ungefähr 30 – ungefähr 120 Minuten) oder in verlängert, verzögert oder anderweitig kontrolliert freisetzender Form, z. B. um ein Freisetzungsprofil erster Ordnung oder ein anderes über eine Periode von z. B. 2 bis 8 oder mehr Stunden zu erreichen, abhängig von der Zeitvorgabe der Dosis, dem Alter des Patienten (z. B. einem Erwachsenen, der später eine erhöhte Aufmerksamkeit wünscht, oder ein Kind), und anderen üblichen Erwägungen. Natürlich kann die Morgen-Dosis auch als verschiedene verlängerte, verzögerte oder anderweitig kontrollierte Freisetzungsformen zubereitet sein. Die freigesetzten relativen Mengen an Bund l-Amphetamin, die während oder zwischen Zeiträumen variieren, umfassen auch eine kontinuierliche Verschiebung des d/l-Verhältnisses, z. B. erreicht durch zwei verschiedene Profile verzögerter Freisetzung, die von zwei verschieden zusammengesetzten Teilen bereitgestellt werden, welche zur gleichen Zeit (als Einheit oder separat) oder zu verschiedenen Zeiten verabreicht werden; einschließlich beispielsweise solcher, die ein kontinuierlich steigendes l/d-Verhältnis von einer Periode zur

nächsten, oder innerhalb irgendeiner Periode beziehungsweise zwei oder mehr Perioden oder während des ganzen Tages besitzen. Ein konstantes d/l-Verhätnis kann auch während einer Periode oder von einer Periode zur nächsten vorliegen, so lange den genannten Perioden eine spätere Periode folgt, worin das l/d-Verhältnis erhöht ist.

[0014] Unter den verschiedenen anderen Verabreichungsregimen, welche für diese Erfindung geeignet sind, sind jene eingeschlossen, worin das l-Isomer derart verabreicht wird, so dass: sein Plasmaspiegel im Wesentlichen konstant ist während des ganzen Tages, z. B. auf eine Art mit gleichmäßiger verzögerter Freisetzung; oder es werden effektive Plasmaspiegel vor oder nach Erreichen von wenigstens einem effektiven Plasmaspiegel des d-Isomers erreicht; oder sein Plasmaspiegel ist während des ganzen Tages kontinuierlich oder verzögert während das d-Isomer gepulst wird oder anderweitig auf einem einer großen Auswahl von Wegen verabreicht wird, einschließlich aber nicht begrenzt auf Arten mit sofortiger oder gepulster Freisetzung, die verwendet werden in Adderall XR® oder USP 6 322 819, WO 00/2305, USP 6 605 300; oder es wird gleichzeitig mit dem d-Isomer mehrmals über einen Tag verabreicht; oder in verschiedenen anderen Regimen und Variationen oder deren Kombinationen. In allen Fällen kann das molare Verhältnis der zwei Isomere zu jeder vorgegebenen Zeit konstant bleiben oder es kann in jeder Richtung variieren, die mit dem Vorangehenden konsistent ist, z. B. können verschiedene Verhältnisse in unterschiedlichen Pulsen verabreicht werden. Eines der Isomere, oder bevorzugt das l-Isomer, kann in Form der freien Base verwendet werden, und das andere in Salzform, oder beide können Salze oder freie Basen sein, oder eine Mischung aus Salzform und freie-Base-Form kann verwendet werden etc..

[0015] Verschiedene andere Aspekte dieser Erfindung schließen die folgenden ein.

[0016] Es kann mehr des l-Isomers verabreicht werden als gegenwärtig mit Adderall XR® und/oder mit Adderall® Tabletten mit sofortiger Freisetzung an einem gegeben Tag und/oder in wenigstens einer Dosis; z. B. wo zwei oder drei Dosen gepulst werden oder anderweitig pro Tag verabreicht werden (z. B. mit Abstand von 1-6 Stunden, bevorzugt mit Abstand von 2-4 Stunden, wie z. B. in WO 00/23055 beschrieben), zusätzliches l-Isomer kann separat oder innerhalb einer verabreichten Dosis oder mehreren der verabreichten Dosen verabreicht werden, so dass die tägliche Gesamtmenge an l-Isomer erhöht ist; die Menge an l-Isomer in jeder der üblichen Adderall XR®- oder sofort freisetzenden Tablettendosen oder Pulse kann erhöht werden, indem zusätzliches l-Isomer in jede Komponente der Dosierungsform eingeschlossen wird. (Das Gewichtsverhältnis von d- zu l-Isomer in diesen Adderall®-Produkten ist präzise bekannt durch die publizierten Mengen eines jeden Amphetaminsalzes in Adderall®, wie z. B. in der Packungsbeilage für Adderall®, sofortige Freisetzung.)

[0017] Die Verhältnisse von l- zu d-Isomer in wenigstens einer der täglichen Einheitsdosen (z. B. Pulse – bei verlängert freisetzenden Arten oder Tabletten/Kapseln bei sofort freisetzenden Arten) können in Übereinstimmung mit dem Vorangehenden erhöht werden.

[0018] Verschiedene Verhältnisse können verwendet werden bei jeder der verlängert freisetzenden (z. B. Puls) Dosen und/oder separat verabreichten Einheitsdosen in verschiedenen Regimen, einschließlich dort, wo zwei separat verabreichte Dosen oder zwei verlängert freisetzende Pulse verabreicht werden: (a) die erste Dosis, die Mengen von l- und d-Isomeren in einem molaren Verhältnis von 1/3 besitzt, und die nachfolgende Dosis, die ein Verhältnis von 3/1 besitzt; oder (b) jede Dosis ein Verhältnis von l- zu d-Isomeren von 3:1 oder 1:3 besitzt, gefolgt von einer anderen Dosis von im Wesentlichen nur l-Isomer oder einem Verhältnis von l- zu d-Isomeren von 1:1, oder (c) die erste Dosis, verabreicht im frühen Teil des Tages, die ein l- zu d-Isomerenverhältnis von 1:3 besitzt oder nur d-Isomer enthält, und die nachfolgende Dosis, die ein l- zu d-Isomerenverhältnis besitzt, das in Bezug auf 1 erhöht ist, wie oben beschrieben, z. B. 2:1, 1:1, oder nur l-Isomer enthält; oder, in allen diesen Fällen, verschiedene andere in Bezug auf 1 erhöhte, relative Mengen, wie jene, die oben erwähnt werden.

[0019] Wo 3 Dosen involviert sind (sofortige, gepulste, kontrollierte Freisetzung etc.), zum Beispiel am frühen Morgen (z. B. 7:00 oder 8:00 Uhr), mittags (z. B. um die Mittagsstunde, z. B. 11:00 Uhr-13:00 Uhr) und spät nachmittags (z. B. um 16:00-17:00 Uhr), können die folgenden beispielhaften molaren Verhältnisse von d- zu l-Isomeren verwendet werden in jeder der drei Dosen in verschiedenen Regimen:
3:1, 3:1, 0:1;
1:0; 1:1; 0:1;
3:1, 1:1, 1:3;
3:1, 0:1, 0:1;
3:1, 1:1, 1:1;
3:1, 1:3, 1:3;

oder die erste Dosis hat ein l- zu d-Isomerenverhältnis von 1:3 oder enthält nur d-Isomer, und die zweite und dritte Dosis haben jeweils unabhängig voneinander ein erhöhtes l- zu d-Isomerenverhältnis wie oben beschrieben, z. B., 2:1, 1:1 etc., oder enthalten nur l-Isomer; wie auch eine große Auswahl weiterer Varianten, wo wieder den Merkmalen der Erfindung entsprochen wird. Wie bei jedem Mehrfachdosis-Ausführungsbeispiel dieser Erfindung, können die Dosen, hier drei, einmal mit einer einzigen gestuft freisetzenden Kapsel oder individuell zu drei verschiedenen Zeiten zugeführt werden. Siehe obige Referenzen.

[0020] Zusätzlich, solange das l/d-Isomerenverhältnis später am Tag in Übereinstimmung mit dem Vorangehenden ansteigt, sind viele andere Varianten möglich. Zum Beispiel können die vorausgehenden Perioden irgendein d/l-Isomeren-Profil haben, einschließlich Verabreichungsregimen, wo l-Isomer in einer höhern Menge in einer früheren Periode verabreicht wird, entweder mit einem erhöhten l/d-Verhältnis oder sogar allein vor einer Erhöhung des d/l-Isomerenverhältnisses. Auch bei einer verlängerten Einheitsdosis oder mehreren der verlängerten Einheitsdosen (z. B. gepulsten Dosen) oder separat verabreichten Einheiten, z. B. Dosen mit sofortiger Freisetzung, kann eine Menge l-Isomer alleine (z. B. 100 %, 95 %, 90 %, 80 % etc. enantiomerenrein) verabreicht werden bevor die Kombinationsdosis von l- und d-Isomeren verabreicht wird; oder die "Vor-Dosis" von l-Isomer kann im Wesentlichen nur das l-Isomer umfassen oder kann das l-Isomer und das d-Isomer in einem Verhältnis von l- zu d-Isomer umfassen, das an 1 erhöht ist, wie oben erwähnt, z. B. ein Verhältnis von größer als 1/3 (l/d), bevorzugt größer als 1:1. Das l-Isomer kann vorverabreicht werden, typischerweise wenigstens eine halbe Stunde vor der nachfolgenden Dosis, bevorzugt eine Stunde oder mehr Stunden vor der nachfolgenden Dosis, z. B. 1 oder 2 etc. Stunden vorher. Alternativ kann das d-Isomer analog vorverabreicht werden, so lange den Merkmalen der Erfindung entsprochen wird. Zusätzliches Dosieren von l-Isomer kann auch früh am Tag geschehen, z. B. vor oder nach der ersten/letzten Dosis von l- und/oder d-Isomer in Übereinstimmung mit etwas des Vorangehenden. Darüber hinaus können in jedem der Regime der Erfindung die Isomere, bevorzugt die l-Isomere, in Form der freien Base verabreicht werden, worin sie schneller im Plasma verfügbar sein werden. Die Isomere, bevorzugt das l-Isomer, in Form der freien Base (bevorzugt) oder in Salzform, können auch auf der Außenseite einer Kapsel oder Tablette oder von Perlen (oder anderen Einheiten) aufgebracht sein, die in einer Kapsel oder Tablette etc. enthalten sind, wo es/sie verfügbar sein wird für im Wesentlichen sofortige Freisetzung bei Kontakt mit Körperflüssigkeit.

[0021] Ohne dass gewünscht wird, auf eine Theorie festgelegt zu werden, beruhen die vorteilhaften Effekte des l-Isomers in dieser Erfindung zumindest teilweise auf seiner größeren noradrenergen/kortikalen Komponente, im Vergleich zu der des d-Isomer, von welchem man annimmt, dass es eine größere dopaminergene/striatale Komponente besitzt.

[0022] Die vorangehenden Regime sind nur veranschaulichend für die verschiedenen Regime, die eingesetzt werden können.

[0023] Diese Erfindung betrifft auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die sowohl d- als auch l-Amphetamine gemäß Anspruch 1 enthalten, worin die Menge an l-Amphetamin größer ist als die Menge an d-Amphetamin, z. B. molare Verhältnisse von l/d von 2/1, 3/1, 4/1, 5/1 etc., in bestimmten Aspekten, nicht einschließlich racemischer Mischungen oder Mischungen, die 48-52 Mol-% l-Isomer in Bezug auf die Gesamtmenge an Amphetamin-Komponenten enthalten. In diesem Zusammenhang stellt diese Erfindung auch Zusammensetzungen bereit, die Amphetamine gemäß Anspruch 1 in Form der freien Base und/oder in Salzform enthalten, die in jedem Fall eine Mischung aus sowohl d- als auch l-Enantiomeren enthalten, worin das molare Verhältnis der Menge an l-Amphetamin zu d-Amphetamin größer ist als 1/3, z. B. 1,1/3, 1,5/3, 1,7/3, 1,9/3, 2/3, (2,2, 2,4, 2,6)/3, 1/1, 4/3, 5/3, 2/1, 7/3, 8/3, 3/1, 10/3. Verhältnisse zwischen allen diesen beispielhaften Ausführungsbeispielen, wie auch größere und kleinere als diese, sind, solange sie noch innerhalb der Erfindung liegen, alle eingeschlossen. (Der Begriff "Verhältnis", wie er hierin verwendet wird (oben und unten), bezieht sich immer auf das molare Verhältnis.)

[0024] Die Zusammenstellungen und Verfahren dieser Erfindung sind effektiv bei der Behandlung der klinischen Symptome von ADHD bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Die Verabreichung erhöhter Mengen von l-Isomer, wie hierin beschrieben wird, hat die zusätzlichen Vorteile der Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit später am Tag, was geringere Nebenwirkungen verursacht, z. B. Schlafstörungen etc., insbesondere bei bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsbeispielen, worin, als ein Ergebnis, die Gesamtdosis d-Isomer später am Tag verringert ist gegenüber der von konventionellen Behandlungen, oder worin eine geringere Dosis l-Isomer über den Tag verabreicht wird, insbesondere später am Tag um einen Aufmerksamkeitseffekt zu erreichen (z. B. wie gemessen mittels des konventionellen Endpunkts exekutiven Funktionierens/Durchführung (Zeitmanagement, Organisation, hierarchisches Denken etc.), als sie erforderlich wäre, um den gleichen Effekt mittels des d-Isomers zu erreichen, wodurch in einigen Fällen sowohl die Gesamtdosis Amphetamin als

auch die d-Isomer-Dosis verringert wird. Das ist insbesondere nützlich bei Jugendlichen und Erwachsenen, wo Aufmerksamkeit am Abend nützlich ist.

[0025] In einem Aspekt dieser Erfindung wird dann die tägliche, verabreichte Gesamtmenge an d-Amphetamin gegenüber gegenwärtigen Regimen verringert. Eines der Ergebnisse dieses Aspekts wird eine Verringerung der Nebenwirkungen sein, die dem d-Isomer zuzuschreiben sind, z. B. im Vergleich zu gegenwärtigen Behandlungen, einschließlich jener Nebenwirkungen, die auch beim l-Isomer auftreten, aber in geringerem Umfang, z. B. ungünstige Effekte auf den Schlaf. (Nebenwirkungen gegenwärtiger Produkte schließen Schlaflosigkeit, Schlafstörungen, Schlaffdefizit, Latenz einzuschlafen, mögliche Phasenverschiebungen in Schlafmustern mit der Präferenz später am Abend zu schlafen und dann später am Morgen aufzustehen, Anorexie-Effekte, Gewichtsverlust, Effekte auf die Nahrungsaufnahme und/oder Missbrauchspotenzial und auch Psychose, geringer Hautausschlag ein). Auch Teil dieser Erfindung sind Verabreichungsregime, wo die Menge an d-Amphetamin geringer ist als vordem, aber die Gesamtmenge an Amphetaminen, die pro Tag verabreicht wird, nicht notwendigerweise geringer ist, z. B. worin die Gesamtmenge an l- und d-Amphetaminen größer ist als die vordem verabreichten Gesamtmengen.

[0026] Die Freisetzungsprofile von Amphetamin können routinemäßig mit einer großen Auswahl konventioneller Zubereitungen erreicht werden, z. B. mit Strukturen wie Feststoffen, die eine im Wesentlichen homogene Zusammensetzung besitzen oder multiple Schichten, Perlen, Matrizen, Materialien, welche osmotisch gesteuerte Zufuhr bereitstellen, Verabreichungsformen mit Kompartimenten (z. B. transdermale Pflaster, osmotische Formen), und verschiedene Kombinationen davon, z. B. Schichten von Perlen, verschiedene Perlen-Zusammensetzungen und Konfigurationen, die in einer Kapsel zusammengemischt sind oder separat bereitgestellt werden, verschiedene Verhältnisse von Isomeren in verschiedenen Kammern, z. B. eines Pflasters, einer Vorrichtung, wobei jede dieser Zusammensetzungen für sofortige, verlängerte, verlangsamte Freisetzung zubereitet werden kann.

[0027] Zubereitungen zum Erreichen der vorangehenden Dosierungsregime sind gängig. Diese können sofortige, kontrollierte, verzögerte, verlängerte, gepulste Technologien verwenden, allein oder in Kombination, um die gewünschten Regime zu erreichen. Beispiele potenzieller Zubereitungen und Präparationen sind zum Beispiel enthalten in dem "Handbook of Pharmaceutical Excipents, American Pharmaceutical Association (aktuelle Auflage)". Pharmazeutische Dosierungsformen: Tabletten (Lieberman, Lachuran und Schwarts, Herausgeber) aktuelle Auflage, publiziert von "Marcel Dekker, Inc.", wie auch "Remington's Pharmaceutical Sciences" (Arthur Osol, Herausgeber, 1553-1593 (aktuelle Auflage)). Wo Pulse bei einer Tablette oder Kapsel mit verlängerter Freisetzung eingesetzt werden, können die Verfahren und Zubereitungen, die in WO 00/23055 beschrieben werden, verwendet werden, einschließlich konventioneller Pulstechniken, wie magensaftresistente oder andere Beschichtungen, osmotische Systeme und viele andere. Wenn gleichmäßigere Freisetzungsprofile erreicht werden sollen, können konventionelle Verfahren zur verzögerten oder kontrollierten Freisetzung verwendet werden; siehe z. B. in R. K. Chang und J. R. Robinson, Kapitel 4: "Sustained Drug Release from Tablets and Particles Through Coating," in "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, volume 3", herausgegeben von H. A. Lieberman, L. Lachman und J. B. Schwartz, "Marcel Dekker, Inc.", 1991; R. J. Campbell und G. L. Sackett, Kapitel 3: "Film coating," in "Pharmaceutical Unit Operations: Coating", herausgegeben von K. E. Avis, A. J. Shukla und R. K. Chang, "Interpharm Press, Inc.", 1999.

[0028] Die aktiven Amphetamin-Bestandteile selbst sind an sich gängig, sowohl die Form des isolierten Isomers, verschiedenen Mischungen von Isomeren, einschließlich racemischen, als auch in verschiedenen freie-Base- und Salzformen, einschließlich aller pharmazeutisch verträglichen Salze, einschließlich jener, die hierin erwähnt werden. Alle derartigen isomeren Formen sind kommerzielle erhältlich oder routinemäßig herstellbar, z. B. aus racemischen Mischungen mittels konventioneller Spaltungsverfahren, einschließlich diastereomerer Additionssalze, chromatographischer Verfahren, bevorzugt HPLC-Verfahren, enzymatischer Verfahren etc. Die relativen Mengen an Isomeren in einer gegeben Mischung werden variieren in Übereinstimmung mit dem gewünschten Regime und können variieren von racemisch bis 100 % eines von beiden Isomeren und allen relativen Mengen dazwischen.

[0029] Zum Beispiel können die Amphetamine in Form von Perlen bereitgestellt werden, die z. B. einen Kern besitzen, der optional mit einer Beschichtung beschichtet ist, welche darüber die Freisetzung der Amphetaminsalze sofort oder über die Zeit gestattet, wie einem pharmazeutisch verträglichen wasserunlöslichen oder wasserlöslichen Filmbildner allein oder mit einem die Auflösung steuernden Agens etc.. Siehe z. B. USP 4 728 512. Ein biphasisches oder multphasisches Freisetzungsprofil kann erreicht werden durch Kombinieren der sofort freisetzenden mit verlangsamt freisetzenden Perlen, verzögert freisetzenden oder anderen kontrolliert freisetzenden Perlen, oder durch Bereistellen verschiedener verlängert freisetzender Perlen mit sich unterscheiden-

den Freisetzungsprofilen.

[0030] Perlen können durch Beschichten konventioneller, Arzneimittel enthaltender Kerne mit einem wasserunlöslichem Polymer, oder einer Kombination aus wasserunlöslichen und wasserlöslichen Polymeren hergestellt werden. Das kann eine Kombination von Schichten oder eine Kombination von Polymeren in einer einzelnen Beschichtung sein. Die resultierenden Perlen (oder kleinen Tabletten) können dann in einer Kapsel platziert werden. Anders als Perlen in einer Kapsel-Hülle, können auch Tabletten in einer Kapsel-Hülle verwendet werden (z. B. eine Tablette oder mehr Tabletten mit sofortiger Freisetzung und eine Tablette oder mehr Tabletten mit verlangsamter, verzögerter Freisetzung in einer Kapsel-Hülle), um das gewünschte Freisetzungsprofil zu erreichen.

[0031] Verschiedene Polymermaterialien können verwendet werden, um den gewünschten Typ von Freisetzungsmustern zu erreichen, z. B. sofortige, verzögerte, verlangsamte Freisetzung. Zum Beispiel kann eine Mehrfach-Dosierungsform (z. B. wie unten diskutiert) schnell und vollständig Dosierungen pharmazeutisch aktiver Amphetaminbase oder -salze einem Empfänger mehrere Male über eine Periode von Stunden mit einer einzigen oralen Verabreichung zuführen, wenn gewünscht wird Dosierungen in einer einzelnen Einheit zu kombinieren; zusätzlich können Dosen mit verzögerter oder verlangsamter Freisetzungsfunktion mit einander oder mit Dosen kombiniert werden, die sofortige Freisetzungsfunktionalität haben. Siehe z. B. USP 6 322 819.

[0032] Beispiele möglicher Perlen-Konstruktionen schließen die folgenden ein:

- Zucker-Kern, beschichtet mit Amphetamin, beschichtet mit Polymer,
- Zucker-Kern, beschichtet mit Amphetamin, beschichtet mit einer Mischung aus Amphetamin und Polymer, beschichtet mit Polymer,
- Zucker-Kern, beschichtet mit Amphetamin, beschichtet mit einer relativ hoch konzentrierten Mischung von Amphetamin und Polymer, beschichtet mit einer schwächer konzentrierten Mischung von Amphetamin und Polymer, beschichtet mit Polymer,
- Perle, Amphetamin enthaltend, beschichtet mit Polymer,
- Perle, Amphetamin enthaltend, beschichtet mit einer Mischung von Amphetamin und Polymer, beschichtet mit Polymer,
- Perle, Amphetamin enthaltend, beschichtet mit einer relativ hoch konzentrierten Mischung von Anphetamin und Polymer, beschichtet mit einer schwächer konzentrierten Mischung von Amphetamin und Polymer, beschichtet mit Polymer, und
- Tablette oder Kapsel, mehrere Arten von Perlen enthaltend, wie sie oben beschrieben werden, die unterschiedliche Zeitintervalle der Freisetzung von Amphetamin und/oder verschiedene Freisetzungsraten von Amphetamin besitzen.

[0033] Zusätzlich zu geschichteten Perlen können auch Matrix-Perlen verwendet werden, d. h., bei denen kein Bedarf an Schichten vorliegt, um verzögerte oder verlangsamte Freisetzung zu erreichen. Die in solchen Matrizen verwendeten Komponenten werden ausgewählt aus konventionellen verzögert oder verlangsamt freisetzenden Polymeren.

[0034] Details der Verwendung der vorangehenden Konstruktionen und anderer, um ein gewünschtes Freisetzungsprofil zu erreichen, wie oben diskutiert, sind vollkommen gängig und können von einem Durchschnittsfachmann mit höchstens ein paar parametrischen Routineexperimenten und konventionellen Anpassungen ermittelt werden, z. B. Einbeziehen der speziellen Art von Polymeren und deren Mischungen, der relativen Mengen von Komponenten, Beschichtungsdicken, Perlendurchmesser, Anzahl von Schichten und deren Zusammensetzungen. Folglich können für eine gegebene Konstruktion Auflösungsprofile bestimmt werden, wie sie hierin beschrieben werden, und in vivo Plasmaprofile gemessen werden. Völlig konventionell können die Zubereitung und Einstellungen des Auflösungsprofils routinemäßig vorgenommen werden. Die Zubereitungen, welche die hierin beschriebenen Freisetzungsprofile besitzen, werden Plasmaspiegel erzeugen, welche die gewünschten Eigenschaften von erhöhtem l/d-Verhältnis später am Tag in Übereinstimmung mit dieser Erfindung besitzen. Diese Plasmaprofile werden korreliert sein mit den Freisetzungsprofilen im Hinblick auf die üblichen Faktoren, z. B. in vivo Auflösungs- und Absorptionseigenschaften, Amphetamin-Isomer-Halbwertszeiten (die beim l-Isomer etwas länger ist) etc., wobei die Korrelation bei Amphetaminen gut verstanden ist und für jede Amphetamin-Zusammenstellung dieser Erfindung routinemäßig bestimmbar ist.

[0035] Geeignete Materialien, die in den erfindungsgemäßen Zubereitungen mit verzögerter Freisetzung verwendet werden können, sind im Stand der Technik wohlbekannt und schließen Polyvinylacetat, Celluloseacetat, Celluloseacetatbutyrat, Celluloseacetatpropionat, Ethylcellulose, Fettsäuren und ihre Ester, Alkylalkohole, Wachse, Zein (Prolamin aus Mais) und wässrige Polymerdispersionen wie "Eudragit RS" und "RL30D", "Eu-

dragit NE30D", "Aquacoat", "Surelease", "Kollicoat SR30D" und Celluloseacetatlatex ein.

[0036] Verfahren zur Herstellung der Kerne schließen ein:

a. Extrusion-Sphäronisierung – das Arzneimittel beziehungsweise die Arzneimittel und andere Additive werden granuliert unter Zugabe einer Bindemittellösung. Die nasse Masse wird durch einen Extruder geführt, der mit einer bestimmten Siebgröße ausgestattet ist. Die Extrudate werden in einem Marumerizer sphäronisiert. Die resultierenden Pellets werden getrocknet und gesiebt für weitere Anwendungen.

b. High-Shear-Granulation – das Arzneimittel beziehungsweise die Arzneimittel und andere Additive werden trocken gemischt und dann wird die Mischung durch Zugabe einer Bindemittellösung in einem High-Shear-Granulator/Mischer angefeuchtet. Die Granalien werden nach dem Befeuchten geknetet durch die kombinierte Wirkung von Mischen und Mahlen. Die resultierenden Granalien oder Pellets werden getrocknet und gesiebt für weitere Anwendungen.

c. Lösungs- oder Suspensions-Schichtenbildung – Die Lösung oder Dispersion eines Arzneimittels beziehungsweise von Arzneimitteln mit oder ohne ein Bindemittel wird auf Startkeime mit einer bestimmten Teilchengröße in einem Fließbettprozessor oder einer anderen geeigneten Anlage gesprüht. Das Arzneimittel wird dadurch auf die Oberfläche der Startkeime als Schicht aufgebracht. Die Arzneimittel-beladenen Pellets werden getrocknet für weitere Anwendungen.

[0037] Für Zwecke der vorliegenden Erfindung haben die Kernpartikel bevorzugt einen Durchmesser im Bereich von ungefähr 50-1500 Mikron (Mikrometer); stärker bevorzugt 100-800 Mikron. Diese Partikel können dann in einer Fließbettvorrichtung mit einer alternierenden Sequenz ausgewählter Beschichtungsschichten beschichtet werden.

[0038] Perlenformen können zum Beispiel in Hartgelatinekapseln eingeschlossen werden, entweder mit zusätzlichen Hilfsstoffen oder alleine. Typische Hilfsstoffe, die zu einer Kapsel-Zubereitung hinzuzufügen sind, schließen ein: Füllstoffe wie mikrokristalline Cellulose, Soja-Polysaccharide, Calciumphosphatdihydrat, Calciumsulfat, Lactose, Saccharose, Sorbitol oder irgendeinen anderen inerter Füllstoff. Zusätzlich können Fließhilfen wie hochdisperses Siliciumdioxid, Kieselgel, Magnesiumstearat, Calciumstearat oder irgendein anderes Material vorhanden sein, das Pulvern Fließfähigkeit verleiht. Weiterhin kann falls erforderlich ein Schmiermittel hinzugefügt, zum Beispiel indem Polyethylenglycol, Leucin, Glycerylbehenat, Magnesiumstearat oder Calciumstearat verwendet werden.

[0039] Die Zusammensetzung kann auch in eine Tablette eingeschlossen sein, insbesondere durch Inkorporation in eine Tablettenmatrix, welche die Partikel schnell nach der Einnahme dispergiert. Um diese Partikel in eine solche Tablette einzuschließen, muss ein Füllstoff/Bindemittel zu einer Tablette hinzugefügt werden, der beziehungsweise das die Partikel aufnehmen kann, aber nicht ihre Zerstörung während des Tablettierverfahrens zulassen wird. Materialien, die für diesen Zweck geeignet sind, schließen mikrokristalline Cellulose ("AVICEL.RTM"), Soja-Polysaccharid ("EMCOSOY.RTM."), vorgelatinierte Stärken ("STARCH.RTM. 1500", "NATIONAL.RTM. 1551), und Polyethylenglycole ("CARBOWAX.RTM") ein. Die Materialien liegen bevorzugt im Bereich von 5-75 % (Gewicht/Gewicht) vor, mit einem stärker bevorzugten Bereich von 25-50 % (Gewicht/Gewicht).

[0040] Zusätzlich werden optional Sprengmittel hinzugefügt, um die Perlen zu dispergieren, sobald die Tablette eingenommen wurde. Geeignete Sprengmittel schließen vernetzte Natriumcarboxymethylcellulose ("AC-DI-SOL.RTM."), Natriumstärkeglycolat ("EXELOTAB.RTM.", "PRIMOJEL.RTM.") und vernetztes Polyvinylpolypyrrolidon ("Plasone-XL") ein. Diese Materialien liegen bevorzugt in einem Anteil von 3-15 % (Gewicht/Gewicht) vor, mit einem stärker bevorzugten Bereich von 5-10 % (Gewicht/Gewicht).

[0041] Auch Schmiermittel werden optional hinzugefügt, um einwandfreies Tablettieren sicherzustellen, und diese können einschließen: Magnesiumstearat, Calciumstearat, Stearinsäure, Polyethylenglycol, Leucin, Glycerylbehanat und hydriertes Pflanzenöl. Diese Schmiermittel liegen bevorzugt in Mengen von 0,1-10 % (Gewicht/Gewicht) vor, mit einem stärker bevorzugten Bereich von 0,3-3,0 % (Gewicht/Gewicht).

[0042] Tabletten werden zum Beispiel wie folgt geformt. Die Partikel werden eingeführt in einen Mischer zusammen mit "AVICEL.RTM.", Sprengmitteln und Schmiermittel, eine festgelegte Anzahl von Minuten lang gemischt, um ein homogenes Gemisch bereitzustellen, welches dann in den Trichter einer Tablettenpresse gegeben wird, mit welcher die Tabletten komprimiert werden. Die verwendete Kompressionskraft ist angemessen um eine Tablette zu formen; reicht jedoch nicht aus um die Perlen oder Beschichtungen zu zerbrechen.

[0043] Wo sofortige Freisetzung nicht gewünscht wird, z. B. bei verschiedenen magensaftresistente Materia-

lien, können z. B. Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Polyvinylacetatphthalat und die "EUDRAGIT.RTM."-Acrylpolymere als gastroresistente, darmlösliche Beschichtungen für die Freisetzung von Arzneimittel im Darm verwendet werden, wenn es gewünscht wird. Die magensaftresistenten Materialien, welche bei höheren pH-Werten löslich sind, werden häufig für kolonpezifische zufuhrsysteme verwendet und sind vollständig konventionell einsetzbar in den SR-Systemen dieser Erfindung. Die magensaftresistenten Polymere, die in dieser Erfindung verwendet werden, können auch konventionell modifiziert werden durch Mischen mit anderen bekannten Beschichtungsprodukten, die nicht pH-empfindlich sind. Beispiele solcher Beschichtungsprodukte schließen die neutralen Methacrylsäureester mit einem kleinen Anteil Trimethylammonioethylmethacrylatchlorid, gegenwärtig verkauft unter den Handelsnamen "EUDRAGIT.RTM." und "EUDRAGIT.RTM. RL"; eine neutrale Esterdispersion ohne jegliche funktionelle Gruppen, verkauft unter den Handelsnamen "EUDRAGIT.RTM. NE30D" und "EUDRAGIT.RTM. NE30"; und andere pH-unabhängige Beschichtungsprodukte ein.

[0044] Eine konventionelle, schützende Beschichtungsschicht kann auch aufgebracht werden direkt außerhalb des Kerns, entweder eines Arzneimittel enthaltenden Matrixkerns oder eines Arzneimittel-beschichteten Kerns, mittels konventioneller Beschichtungstechniken wie Trommelbeschichtung oder Fließbettbeschichtung unter Verwendung von Lösungen von Polymeren in Wasser oder geeigneten organischen Lösemitteln, oder durch Verwendung wässriger Polymerdispersionen. Geeignete Materialien für die Schutzschicht schließen Cellulosederivate wie Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylpyrrolidon/Vinylacetat-Copolymer, wässrige Ethylcellulose-Dispersionen ("AQUACOAT.RTM.", "SURELEASE.RTM."), "EUDRAGIT.RTM. RL 30D", "OPADRY.RTM" ein. Typische Beschichtungsniveaus sind von 1 bis 6 %, bevorzugt 2-4 % (Gewicht(Gewicht).

[0045] Eine überdeckende Schicht kann weiterhin optional auf die erfindungsgemäße Zusammensetzung aufgebracht werden. "OPADRY.RTM.", "OPADRY II.RTM." ("Colorcon") und entsprechende farbige und farblose Sorten von "Colorcon" können verwendet werden, um die Pellets davor zu schützen klebrig zu werden und dem Produkt Farbe zu verleihen. Typische Niveaus von schützender oder Farbbeschichtung sind von 1 bis 6 %, bevorzugt 2-3 % (Gewicht/Gewicht). Viele Bestandteile können in die Rezeptur des Überzugs eingeschlossen sein, zum Beispiel um eine schnellere (sofortige) Freisetzung bereitzustellen, wie zum Beispiel Weichmacher: Acetyltriethylcitrat, Triethylcitrat, Acetyltributylcitrat, Dibutylsebacat, Triacetin, Polyethylenglycole, Propylenglycol und die anderen; Schmiermittel: Talk, kolloidales Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Calciumstearat, Titandioxid, Magnesiumsilicat.

[0046] Optionale modifizierende Komponenten einer Schutzschicht, welche über der magensaftresistenten Beschichtung oder anderen Beschichtungen verwendet werden können, schließen eine Sperrschicht gegen Wassereintritt ein (semipermeables Polymer), welche sukzessiv nach der magensaftresistenten oder anderen Beschichtung als Schicht aufgebracht werden kann, um die Wassereintrittsrate durch die magensaftresistente Schicht hindurch zu reduzieren und folglich die Verzögerung der Arzneimittelfreisetzung zu erhöhen. Beschichtungen mit verzögerter Freisetzung, die einem Durchschnittsfachmann bekannt sind, können verwendet werden für diesen Zweck mittels konventioneller Beschichtungstechniken wie Trommelbeschichtung oder Fließbettbeschichtung unter Verwendung von Lösungen von Polymeren in Wasser oder geeigneten organischen Lösemitteln, oder durch die Verwendung wässriger Polymerdispersionen. Zum Beispiel können die folgenden Materialien verwendet werden: Celluloseacetat, Celluloseacetatbutyrat, Celluloseacetatpropionat, Ethylcellulose, Fettsäuren und ihre Ester, Wachse, Zein und wässrige Polymerdispersionen wie "EUDRAGIT.RTM. RS" und "RL 30D", "EUDRAGIT.RTM. NE 30D", "AQUACOAT.RTM.", "SURELEASE.RTM.", Celluloseacetatlatex. Die Kombination der obigen Polymere und hydrophiler Polymer wie Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose ("KLUCEL.RTM.", "Hercules Corp."), Hydroxypropylmethylcellulose ("METHOCEL.RTM.", "Dow Chemical Corp."), Polyvinylpyrrolidon kann auch verwendet werden.

[0047] Die Prinzipien der Technologie von Zubereitungen mit verzögerter Freisetzung, die auf diese Erfindung anwendbar sind, welche die hierin erwähnten beispielhaften Arten einschließen, werden z. B. offenbart in R. K. Chang und J. R. Robinson, Kapitel 4. "Sustained Drug Release from Tablets and Particles Through Coating," in "Pharmaceutical Dosage Forms. Tablets, volume 3", herausgegeben von H. A. Lieberman, L. Lachman und J. B. Schwartz, "Marcel Dekker, Inc.", 1991; R. J. Campbell und G. L. Sackett, Kapitel 3. "Film coating," in "Pharmaceutical Unit Operations: Coating", herausgegeben von K. E. Avis, A. J. Shulda und R. K. Chang, "Interpharm Press, Inc.", 1999.

[0048] Wo gewünscht wird eine gepulste Zuführung zu erreichen, z. B. eine erste sofortige oder verlangsamte oder verzögerte gefolgt von einer zweiten solchen Freisetzung zu späterer Zeit, kann die Technik von USP 6 322 819 verwendet werden. In diesem Aspekt können die Amphetamin-Base oder -salze bereitgestellt werden

innerhalb oder als Teil eines Kernkeims, um welchen herum die magensaftresistente Beschichtung aufgebracht wird. Alternativ kann ein Kernkeim beschichtet werden mit einer Schicht oder mehr Schichten von Amphetaminen. Bei dieser Technik kann eine verlangsamte sofortige Arzneimittelzufuhr auch erreicht werden, indem das Arzneimittel mit einer magensaftresistenten Beschichtung beschichtet wird. In Bezug auf dieses Ausführungsbeispiel können die Amphetamine bereitgestellt werden innerhalb oder als Teil eines Kernkeims während des Herstellungsverfahrens des Kernkeims. Alternativ kann ein Kernkeim beschichtet werden mit einer Schicht oder mehr Schichten von Amphetamin.

[0049] In einem Aspekt dieses Ausführungsbeispiels wird ein semi-permeables Polymer, welches ein wenig wasserpermeables pH-unempfindliches Polymer umfassen kann, auf die äußere Oberfläche der magensaftresistenten Schicht aufgeschichtet, um eine verlängerte verlangsamte Freisetzungszeit zu erreichen. Diese semi-permeable Polymerbeschichtung steuert die Erosion des pH-empfindlichen magensaftresistenten Polymers in einer alkalischen pH-Umgebung, in welcher sich ein pH-empfindliches Polymer schnell auflösen wird. Eine weitere pH-empfindliche Schicht kann aufgebracht werden auf die Oberfläche einer Schicht mit niedriger Wasserpermeabilität um die Freisetzungszeit weiter zu verlangsamen. Zusätzlich zu einer Schutzschicht kann die Zusammensetzung eine Säure umfassen, welche in die pharmazeutisch aktive Schicht inkorporiert ist, oder auf die Oberfläche der aktiven Schicht aufgebracht ist, um den pH-Wert der Umgebung um die magensaftresistente Polymerschicht herum zu reduzieren. Die Säureschicht kann auch aufgebracht werden auf die äußere schicht der pH-empfindlichen magensaftresistenten Polymerschicht, gefolgt von einer Schicht Polymer mit geringer Wasserpermeabilität. Die Freisetzung des Wirkstoffs kann somit verlangsamt werden und die Auflösungsrate kann in einer alkalischen Umgebung erhöht werden.

[0050] Gepulste Zufuhr kann auch erreicht werden durch die Kombination von Materialien mit einer sofort freisetzenden Komponente, welche einen komprimierten, beschichteten Kern umgibt, der nach einer Periode der Exposition mit Magenflüssigkeiten zerbricht, siehe USP 6 183 780. Verschiedene andere gepulste Freisetzungsformen werden offenbart im US-Pat. Nr. 6 340 476.

[0051] Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können weiterhin in Form einer Tablette vorliegen, z. B. wie im USP 6 384 020 offenbart, die z. B. Lactitol ((4-O-(-D-Galactopyranosyl-D-glucitolmonohydrat) umfassen, und weiterhin Füllstoffe, Sprengmittel, Antihaftmittel, Gleitmittel, Schmiermittel, Farbstoffe, Bindemittel umfassen können.

[0052] Die hierin eingesetzten Füllstoffe können mikrokristalline Cellulose, beispielsweise "AVICEL.RTM." ("FMC Corp.") oder "EMCOCEL.RTM." ("Mendell Inc."); Dicalciumphosphat, beispielsweise, "EMCOMPRESS.RTM." ("Mendell Inc."); Calciumsulfat, beispielsweise "COMPACTROL.RTM." ("Mendell Inc."); und Stärken sein, beispielsweise "STARCH 1500". Als Sprengmittel können hierin mikrokristalline Cellulose, Stärken, Crospovidon, beispielsweise "POLYPLASDONE XL.RTM." ("International Specialty Products"); Natriumstärkeglycolat, beispielsweise "EXPLOTAB.RTM." ("Mendell Inc."); und Croscarmellose-Natrium, beispielsweise "AC-DISOL.RTM." ("FMC Corp.") eingesetzt werden. Antihaftmittel und Gleitmittel, die hierin eingesetzt werden, können Talk, Maisstärke, Siliciumdioxid, Natriumlaurylsulfat und Metallstearate einschließen. Schmiermittel, die hierin eingesetzt werden, können Magnesiumstearat, Calciumstearat, Natriumstearat, Stearinsäure, Natriumstearylfumarat, Sterotex, Talk, kolloidales Siliciumdioxid, Wachse und dergleichen sein. Bindemittel, die hierin eingesetzt werden, können Polyvinylpyrrolidon, Stärke, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Carboxymethylcellulose und dergleichen sein. Tabletten können hergestellt werden unter Verwendung von Methoden, die im Stand der Technik bekannt sind, einschließlich einem Nassgranulierungsverfahren oder direkter Kompression.

[0053] Die vorliegenden Zusammensetzungen können auch ein pH-unabhängiges oder ein minimiertes pH-abhängiges Auflösungsprofil besitzen, z. B. wie in USP 6 287 599 offenbart. Eine solche Zusammensetzung kann wenigstens ein pharmazeutisch wirksames Agens einschließen, das ein pH-abhängiges Löslichkeitsprofil besitzt, wenigstens ein nicht pH-abhängiges verzögert freisetzendes Agens und wenigstens ein pH-abhängiges Agens, das die Auflösungsrate des wenigstens einen pharmazeutisch wirksamen Agens erhöht bei einem pH, z. B. mehr als 5,5.

[0054] Nicht pH-abhängige Agenzien mit verzögerter Freisetzung, welche in eine solche Zusammensetzung eingeschlossen werden können, schließen ein, sind aber nicht begrenzt auf, Ethylcellulose, Celluloseacetat, Vinylacetat/Vinylchlorid-Copolymere, Acrylat/Methacrylat-Copolymere, Polyethylenoxid, Hydroxypropylmethylcellulose, Carrageenan, Alginsäure und deren Salze, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Karayagummi, Gummiarabicum, Tragantgummi, Johannisbrotgummi, Guaran, Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Bienenwachs, Karnaubawachs, Cetylalkohol, hydrierte Pflanzenöle und Stearylalkohol ein.

Allgemein liegt das wenigstens eine nicht pH-abhängige Agens mit verzögerter Freisetzung in der Zusammensetzung in einer Menge von 5 Gewichts-% bis 50 Gewichts-% vor, bevorzugt von 10 Gewichts-% bis 30 Gewichts-%.

[0055] pH-abhängige Agenzien, welche die Freisetzungsrate des wenigsten einen pharmazeutisch aktiven Agens aus der Tablette bei einem pH von mehr als 5,5 erhöhen, schließen Polymere ein, die bei einem pH von mehr als 5,5 quellen, und magensaftresistente Agenzien und/oder Agenzien ein, welche die Löslichkeit des wenigstens einen pharmazeutisch aktiven Agens bei einem pH von größer als 5,5 erhöhen, indem eine saure Mikroumgebung in der Tablette aufrechterhalten wird, wie z. B. eine organische Säure. Das wenigstens eine pH-abhängige Agens liegt in der Zusammensetzung in einer Menge von 0,5 Gewichts-% bis 40 Gewichts-% vor, stärker bevorzugt von 1 Gewichts-% bis 20 Gewichts-%. Polymere, welche bei einem pH von mehr als 5,5 quellen, schließen Acrylsäurecopolymere, Natriumalginat, Carrageenan, Alginsäure, Pectin und Natriumcarboxymethylcellulose ein. Magensaftresistente Agenzien schließen alle obigen ein, z. B. Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Polyvinylacetatphthalat, Methacrylsäurecopolymere, Celluloseacetattrimellitat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetat, Succinat, Schellack und Zein ein. Agenzien, welche die Löslichkeit des wenigstens einen pharmazeutisch aktiven Agens bei einem pH von größer als 5,5 erhöhen, schließen organische Säuren ein. Solche organischen Säuren erhalten eine saure Mikroumgebung in der Tablette aufrecht und schließen Zitronensäure, Fumarsäure, Weinsäure, Adipinsäure, Glucono-delta-lacton und Äpfelsäure ein. Das pH-Unabhängige oder die Zusammensetzung können weiterhin andere Materialien einschließen wie Füllstoffe, Sprengmittel, Antihaftmittel und Schmiermittel, Gleitmittel, Bindemittel etc.. Sprengmittel, welche in der Zusammensetzung eingeschlossen sein können, schließen mikrokristalline Cellulose, Stärken, Crospovidon (z. B. "Polyplasdone XL", "International Specialty Products."), Natrium-Stärkeglycolat ("Explotab", "Mendell Inc."), Crosscarmellose-Natrium (z. B. "Ac-Di-Sol", "FMC Corp.") ein. Das Sprengmittel kann in der Zusammensetzung in einer Menge von 0,5 Gewichts-% bis 30 Gewichts-% vorliegen, bevorzugt von 1 Gewichts-% bis 15 Gewichts-%.

[0056] Antihaftmittel und Gleitmittel, welche in der Zusammensetzung eingesetzt werden können, schließen Talk, Maisstärke, Siliciumdioxid, Natriumlaurylsulfat und Metallstearate ein. Das Antihaftmittel oder Gleitmittel kann in der Zusammensetzung in einer Menge von 0,2 Gewichts-% bis 15 Gewichts-% vorliegen, bevorzugt von 0,5 Gewichts-% bis 5 Gewichts-%. Schmiermittel, welche in der Zusammensetzung eingesetzt werden können, schließen Magnesiumstearat, Calciumstearat, Natriumstearat, Stearinsäure, Natriumstearylfumarat, hydriertes Baumwollsamenöl ("Sterotex"), Talk und Wachse, einschließlich Bienenwachs, Karnaubawachs, Cetylalkohol, Glycerylstearat, Glycerylpalmitat, Glycerylbehenat, hydrierte Pflanzenöle und Stearylalkohol ein. Das Schmiermittel kann in einer Menge von 0,2 Gewichts-% bis 20 Gewichts-% vorliegen, bevorzugt von 0,5 Gewichts-% bis 5 Gewichts-%. Bindemittel, die eingesetzt werden können, schließen Polyvinylpyrrolidon, Stärke, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Saccharoselösung, Dextroselösung, Gummiarabicum, Tragant und Johannisbrotgummi ein. Das Bindemittel kann in der Zusammensetzung in einer Menge von 0,2 Gewichts-% bis 10 Gewichts-% vorliegen, bevorzugt von 0,5 Gewichts-% bis 5 Gewichts-%.

[0057] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können durch Verfahren wie oben hergestellt werden, einschließlich eines direkten Kompressionsverfahrens oder mittels eines Nassgranulierungsverfahrens. Bei dem direkten Kompressionsverfahren können das wenigstens eine pharmazeutisch aktive Agens und andere Bestandteile durch ein Edelstahlsieb gesiebt werden, wie ein 40 Mesh Stahlsieb. Die gesiebten Materialien werden dann in einen geeigneten Mischer gefüllt und gemischt, z. B. 10 Minuten lang, weitere 3 Minuten lang mit einem Intensivrührer. Das Gemisch kann dann zu Tabletten komprimiert werden mit einer Rotationsmaschine, unter Verwendung eines geeigneten Werkzeuges. Die komprimierten Tabletten können beschichtet werden, falls es gewünscht wird.

[0058] Beim Nassgranulierungsverfahren können das wenigstens eine pharmazeutisch aktive Agens und andere Bestandteile granuliert werden mit einer Granulierungsflüssigkeit (z. B. Isopropylalkohol, Ethylalkohol und Wasser) in einem Planetenmischer, High-Shear-Mischer oder Fließbettgranulator. Bindemittel können in der Granulierungsflüssigkeit enthalten sein, oder sich in der trockenen Mischung befinden. Die nassen Granalien können in einem Ofen oder Fließbett-Trockner getrocknet werden und dann durch ein geeignetes Sieb gesiebt werden, um rieselfähige Granalien zu erhalten. Die resultierenden Granalien können mit einem geeigneten Schmiermittel und Gleitmittel gemischt werden, und die geschmierten Granalien werden zu Tabletten komprimiert an einer Rotationsmaschine unter Verwendung eines geeigneten Werkzeugs. Wenn gewünscht, kann eine Beschichtung auf die komprimierte Tabletten aufgebracht werden.

[0059] Konventionelle osmotische Zufuhrsysteme können auch verwendet werden. Solche Systeme werden

z. B. in den US-Patenten der Nummern 5 308 348; 5 260 069; 5 232 705; 4 871 549; 5 156 850; 5 312 388; 6 110 498 und 6 284 276 offenbart.

[0060] In dem bevorzugten Ausführungsbeispiel wird eine erfindungsgemäße Zusammensetzung einem Patienten oral verabreicht, z. B. in Form einer Tablette, Kapsel, Flüssigkeit, eines Gels, eines Inhalationsmittels. In dieser Erfindung verwendete Agenzien können auch mittels Injektion verabreicht werden, welche intravenöse, intraartikuläre, intramuskuläre, subkutane und parenterale Injektionen einschließt, wie auch die Verwendung von Injektionstechniken. Dermale Verabreichung kann topische Anwendung oder transdermale Verabreichung einschließen. Die Agenzien können vorliegen in Verbindung einem nicht-toxischen pharmazeutisch verträglichen Träger oder mehr nichttoxischen pharmazeutisch verträglichen Trägern und wenn gewünscht, anderen aktiven Bestandteilen, z. B. Vitaminen, anderen aktiven Bestandteilen für die involvierte Indikation.

[0061] Zusammensetzungen, die für orale Verwendung vorgesehen sind, können gemäß jedem geeigneten Verfahren hergestellt werden, das im Stand der Technik für die Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen bekannt ist. Solche Zusammensetzungen können ein Agens oder mehr Agenzien enthalten, einschließlich Verdünnungsmitteln, Süßungsmitteln, Aromastoffen, Farbstoffen und Konservierungsmitteln, um wohlschmeckende Präparationen zu erhalten.

[0062] Tabletten enthalten den aktiven Bestandteil beziehungsweise die aktiven Bestandteile in einem Gemisch mit nicht-toxischen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen, welche geeignet sind für die Herstellung von Tabletten. Diese Hilfsstoffe können z. B. inerte Verdünnungsmittel, wie Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Lactose, Calciumphosphat der Natriumphosphat; Granulierungsmittel und Sprengmittel, zum Beispiel Maisstärke oder Alginsäure; und Bindemittel sein, zum Beispiel Magnesiumstearat, Stearinsäure oder Talk. Die Tabletten können unbeschichtet sein oder sie können beschichtet werden mittels bekannter Techniken, um den Zerfall und die Adsorption in den Gastrointestinaltrakt zu verlangsamen und dadurch eine verzögerte Wirkung über eine längere Periode bereitzustellen. Zum Beispiel kann ein zeitlich verlangsamendes Material wie Glycerylmonosterat oder Glycerindistearat eingesetzt werden. Diese Verbindungen können auch als feste, schnell freisetzende Form hergestellt werden.

[0063] Zubereitungen zur oralen Verwendung können auch hergestellt werden als Hartgelatinekapseln, worin der aktive Bestandteil mit einem inerten, festen Verdünnungsmittel gemischt ist, zum Beispiel Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Kaolin, oder als Weichgelatinekapseln, worin der aktive Bestandteil gemischt ist mit Wasser oder einem Ölmedium, zum Beispiel Erdnussöl, flüssigem Paraffin oder Olivenöl.

[0064] Wo es anwendbar ist, bezieht die vorliegende Erfindung auch geeignete Formen aktiver Bestandteile ein, wie sie hierin offenbart werden, wie zum Beispiel pharmazeutisch verträgliche Salze. Pharmazeutisch verträgliche Salze schließen jene ein, die erhalten werden durch Umsetzen der Hauptverbindung, die als Base fungiert, mit einer anorganischen oder organischen Säure, um ein Salz zu bilden, beispielsweise Salze von Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Camphersulfonsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Zitronensäure. Pharmazeutisch verträgliche Salze schließen auch jene ein, in welchen die Hauptkomponenten als Säure fungiert und mit einer geeigneten Base umgesetzt wird, um z. B. Natrium-, Kalium-, Calcium-, Magnesium-, Ammonium-, Cholinsalze etc. zu bilden.

[0065] Verschiedene flüssige orale Dosierungsformen können auch verwendet werden zur Verabreichung erfindungsgemäßer, aktiver Agenzien, einschließlich wässriger und nichtwässriger Lösungen, Emulsionen, Suspensionen, Sirups und Elixiere. Solche Dosierungsformen können auch geeignete inerte Verdünnungsmittel enthalten, die im stand der Technik bekannt sind, wie Wasser, und geeignete Hilfsstoffe, die im Stand der Technik bekannt sind, wie Konservierungsmittel, Netzmittel, Süssungsmittel, Aromastoffe, wie auch Agenzien zum Emulgieren und/oder Suspendieren. In der vorliegenden Erfindung verwendete Agenzien können auch injiziert werden, beispielsweise intravenös, in Form einer isotonischen sterilen Lösung.

[0066] Zäpfchen zur rektalen Verabreichung können hergestellt werden durch Mischen der Verbindung mit einem geeigneten Hilfsstoff wie Kakaobutter, Salicylaten und Polyethylenglycolen. Zubereitungen zur vaginalen Verabreichung können in Form eines Pessars, Tampons, einer Creme, eines Gels, einer Paste, eines Schaums oder einer Spray-Rezeptur vorliegen, die zusätzlich zu dem aktiven Bestandteil solche geeigneten Träger enthält, wie sie im Stand der Technik bekannt sind.

[0067] Für die topische Verabreichung können Cremes, Salben, Einreibemittel, Lotionen, Emulsionen, Suspensionen, Gele, Lösungen, Pasten, Pulver, Sprays und Tropfen verwendet werden, die für die Verabreichung auf Haut, Auge, Ohr oder Nase geeignet sind. Topische Verabreichung kann auch transdermale Verabreichung

über Mittel wie transdermale Pflaster einbeziehen.

[0068] Aerosol-Zubereitungen, die für die Verabreichung über Inhalation geeignet sind, können auch hergestellt werden. Beispielsweise können die Agenzien durch Inhalation in Form eines Pulvers (z. B. mikronisiert) oder in Form atomisierter Lösungen oder Suspensionen verabreicht werden.

[0069] Die Aerosol-Zubereitung kann in ein unter Druck befindliches Treibmittel gegeben werden.

[0070] Der Durchschnittsfachmann wird würdigen, dass der spezielle Verabreichungsweg abhängen wird von einer Auswahl von Faktoren, die alle routinemäßig berücksichtigt werden, wenn Therapeutika verabreicht werden. Es wird jedoch auch verständlich sein, dass der spezifische Dosispegel für jeden bestimmten Patienten abhängen wird von einer Auswahl von Faktoren, einschließlich der Aktivität der spezifischen, eingesetzten Verbindung, dem Alter des Patienten, den Ernährungsgewohnheiten des Patienten, der Zeit der Verabreichung, dem Verabreichungsweg, der Ausscheidungsrate, den Arzneimittelzusammenstellungen und der Schwere des Zustand, der einer Therapie unterzogen wird. Es wird weiterhin von einem Durchschnittsfachmann gewürdigt werden, dass der optimale Behandlungsverlauf, d. h. die Behandlungsweise, die tägliche Anzahl von Dosen, die Anzahl von Behandlungstagen etc., routinemäßig bestimmt werden kann von einem Durchschnittsfachmann mit konventionellen Behandlungstests, wo sie angemessen sind.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0071] Verschiedene Merkmale und dazugehörige Vorteile der vorliegenden Erfindung werden vollständiger gewürdigt werden, wenn diese besser verstanden werden, indem sie in Verbindung mit den begleitenden Zeichnungen betrachtet werden, welche zeigen:

[0072] Fig. 1 – In vivo DA-Freisetzung, verursacht von d- und l-Amphetaminen aus dem Striatum unter Verwendung von Mikrodialyse.

[0073] Fig. 2 – In vivo NA-Freisetzung, verursacht von d- und l-Amphetaminen aus dem frontalen Kortex unter Verwendung von Mikrodialyse.

[0074] Fig. 3 – Effekte von d- und l-Amphetaminen auf den allgemeinen Aktivitätsgrad.

[0075] Fig. 4 – Effekte von d- und l-Amphetaminen auf Impulsivität.

[0076] Fig. 5 – Effekte von d- und l-Amphetaminen auf längerfristige Aufmerksamkeit.

[0077] Fig. 6 – Effekte von d- und l-Amphetaminen auf längerfristige Aufmerksamkeit im Anschluss an Transformation.

[0078] Fig. 7 – Effekte von d- und l-Amphetaminen und Zusammenstellungen auf den allgemeinen Aktivitätsgrad.

[0079] Fig. 8 – Effekte von d- und l-Amphetaminen und Zusammenstellungen auf Impulsivität.

[0080] Fig. 9 – Effekte von d- und l-Amphetaminen und Zusammenstellungen auf längerfristige Aufmerksamkeit.

[0081] Fig. 10 – Effekte von d- und l-Amphetaminen und Zusammenstellungen auf längerfristige Aufmerksamkeit nach Transformation.

[0082] Fig. 11 – Effekte von d- und l-Amphetaminen und dl-Amphetaminen auf Wachsamkeit in Prozent.

[0083] Fig. 12 – Effekte von d- und l-Amphetaminen und dl-Amphetaminen auf Verzögerungen von paradoxem Schlaf ("rapid eye movement sleep") in Prozent.

[0084] Fig. 13 – Effekte von d- und l-Amphetaminen und dl-Amphetaminen auf paradoxen Schlaf ("rapid eye movement sleep") in Prozent.

[0085] Fig. 14 – Effekte von d- und l-Amphetaminen und dl-Amphetaminen auf Verzögerungen des orthodo-

xen Schlafs in Prozent.

[0086] Fig. 15 – Effekte von d- und l-Amphetaminen auf Gewichtszunahme.

[0087] Fig. 16 – Effekte von d- und l-Amphetaminen auf die Nahrungsaufnahme.

Beispiele

[0088] Es wird angenommen, dass ohne weitere genauere Angaben ein Durchschnittsfachmann unter Verwendung der vorangehenden Beschreibung die vorliegende Erfindung vollständig anwenden kann. Die folgenden bevorzugten, spezifischen Ausführungsbeispiele sind deshalb nur als veranschaulichend zu betrachten.

[0089] Im Vorangehenden und in den folgenden Beispielen werden alle Temperaturen unkorrigiert in Grad Celsius angegeben, alle Teile sind Gewichtsteile und alle Prozentsätze sind Gewichtsprozent, sofern nichts anderes angegeben wird.

Beispiel 1 – Freisetzung von Monoaminen in vitro

[0090] Effekte der Amphetamin-Isomere d-Amphetamin und l-Amphetamin auf die Freisetzung der Monoamine: Dopamin (DA) und Noradrenalin (NA), in Rattengehirn-Schnitten, in vitro, werden evaluiert. Die DA- und NA-Freisetzung wird in separaten Gehirnregionen gemessen, d. h. im Striatum für die DA-Freisetzung (unter Evaluierung von tritiummarkiertem Dopamin) und im frontalen Kortex für die NA-Freisetzung (unter Evaluierung von tritiummarkiertem Noradrenalin), unter Verwendung eines "Brandel-Systems". Die Gehirnschnitte werden mit dem tritiummarkierten Monoamin (Dopamin oder Noradrenalin) beladen und dann übergossen, um basale Neurotransmitter-Freisetzung zu erzeugen. Die Schnitte werden auch 2 kurzen Perioden elektrischer Stimulation ausgesetzt, um die stimulierte Transmitter-Freisetzung zu bewirken. Die Effekte von d-Amphetamin und l-Amphetamin auf die basale Freisetzung und die elektrisch stimulierte Freisetzung von Tritium werden bestimmt. Drei Konzentrationen werden getestet, beginnend mit ungefähr 1 µM und nach oben und unten titrierend, um einen EC_{50}-Wert zu erzeugen. Es wird keine positive Kontrolle benötigt, da das Amphetamin als seine eigene Kontrolle fungieren wird, aber es gibt eine Trägerstoff-Kontrolle. Die EC_{50}-Werte für die basale Freisetzung werden in der folgenden Tabelle gezeigt.

	DA/Striatum	NA/Frontaler Kortex
D-Amphetamin	1,1 (0,6-2,0) µM	0,5 (0,2-1,3) µM
L-Amphetamin	3,9 (3,0-5,2) µM	0,3 (0,1-0,4) µM

[0091] Es zeigt sich, dass D-Amphetamin eine ähnliche Potenz besitzt bei der Freisetzung von NA aus dem Kortex und von DA aus dem Striatum. L-Amphetamin ist beträchtlich potenter bei der Freisetzung von NA aus dem Kortex als von DA aus dem Striatum.

Beispiel 2 – Freisetzung von Monoaminen in vivo

[0092] Die Freisetzung von Monoaminen wird in vivo gemessen, unter Verwendung einer Technik, die als Mikrodialyse bezeichnet wird, welche die Chemie des extrazellulären Raums in lebendem Gewebe überwacht, in diesem Fall des Gehirns. Eine Mikrodialyse-Sonde wird derart in das Gehirn eingeführt, dass ihre Spitze innerhalb der interessierenden Gehirnregion liegt. Diese Sonde besteht aus einem konzentrischen Rohr, wo die Perfusionsflüssigkeit durch ein inneres Rohr eintritt, durch sein distales Ende strömt (die Spitze, welche sich in der Gehirnregion befindet, wo Freisetzung zu messen ist) und dann das Rohr verlässt und in den Raum zwischen das innere Rohr und die äußere Dialysemembran eintritt. Das ist dort, wo die "Dialyse" stattfindet, d. h. die Diffusion von Molekülen zwischen der extrazellulären Flüssigkeit und der Perfusionsflüssigkeit. Wenn eine physiologische Salzlösung langsam durch die Mikrodialyse-Sonde gepumpt wird, setzt sich die Lösung mit der umgebenden extrazellulären Gewebsflüssigkeit ins Gleichgewicht. Nach einer Weile wird sie einen repräsentativen Anteil der Moleküle der Gewebsflüssigkeit enthalten. Das Mikrodialysat wird extrahiert und im Labor unter Verwendung von HPLC analysiert.

[0093] Unter Verwendung dieses Verfahrens werden Test durchgeführt unter Verwendung einer Kochsalzkontrolle, d-Amphetaminsulfat in zwei Konzentrationen von 1 und 3 mg/kg i.p. und l-Amphetaminhydrochlorid in drei Konzentrationen von 1, 3 und 9 mg/kg i.p.. Die Experimente wurden durchgeführt an männlichen Sprague-Dawley-Ratten, mit ungefähr 250-350 g Körpergewicht. Die Tiere wurden wenigstens fünf Tage lang

vor der Studie zur Akklimatisierung gehalten. An Tag eins wurde die Operation durchgeführt, die Ratten wurden in Dialyse-"Kästen" platziert und das Experiment wurde an Tag zwei durchgeführt. Die Ratten haben Doppelsonden im präfrontalen Kortex und im Striatum implantiert. Dialysat-Proben werden alle 30 Minuten gesammelt und insgesamt werden 11 Proben für jede Gehirnregion (3 vor dem Arzneimittel und 8 nach dem Arzneimittel) gesammelt. Die HPLC-Proben werden anschließend durchgeführt. Zur Bestimmung von DA und NA werden die Mikrodialyseproben geteilt (10 µl für DA, 20 µl für NA) und an separaten HPLCs untersucht. Das Experiment schließt eine Kochsalz-behandelte Kontrollgruppe und fünf verschieden Gruppen sich unterscheidender Dosen der 2 Arzneimittel, somit 6 verschiedene Behandlungsgruppen, ein. Die endgültige Gruppengröße von 5-6 Ratten für die Arzneimittel-behandelten Gruppen und 10-12 Ratten für die Kochsalzkontrollgruppe wird eingesetzt.

[0094] Die Ergebnisse für die DA-Freisetzung aus dem Striatum, gemessen als Mittelwert AUC (Fläche unter der Kurve der HPLC) werden in **Fig. 1** gezeigt. Die Werte zeigen, dass D-Amphetamin eine größere Potenz als L-Amphetamin zur Freisetzung von DA aus dem Striatum in diesem Modell besitzt. Die Ergebnisse für die NA-Freisetzung aus dem frontalen Kortex, gemessen als Mittelwert AUC, werden in

[0095] **Fig. 2** gezeigt. Die Werte zeigen, dass D-Amphetamin und L-Amphetamin ähnliche Potenz zur Freisetzung von NA aus dem frontalen Kortex in diesem Modell besitzen.

Beispiel 3 – Verhaltensstudie der Effekte von Amphetamin-Isomeren

[0096] ADHD wird gegenwärtig als eine kognitive/Verhaltensentwicklungsstörung definiert, wo alle klinischen Kriterien das Verhalten betreffen. Unaufmerksamkeit, Überaktivität und Impulsivität werden gegenwärtig als klinische Hautsymptome angesehen. Die spontan hypertensive Ratte (SHR) ist das am besten validierte Tiermodell von ADHD. Diese Ratten zeigen Hyperaktivität, Defizite der Aufmerksamkeit und Impulsivität (Sagvolden, 2000; Sagvolden, 2001; Sagvolden, Aase, Johansen, & Farshbaf, 2004a). Der Kontroll-Stamm ist gewöhnlich die Wistar-Kyoto-Ratte (WKY), da diese Ratte der Vorläufer-Stamm ist und ihr Verhalten dem der anderen Stämme sehr ähnlich ist, wenn sie bei operativen Aufgaben getestet wird (2000; Sagvolden, 2001; Sagvolden et al., 2004a).

Prozedur

[0097] Subjekte: Eine Gesamtzahl von 32 männlichen Ratten, 16 spontan hypertensive (SHR) und 16 Wistar/Kyoto (WKY), nahmen an dem abschließenden Teil dieser Studie teil. (Anfänglich wurden 8 zusätzliche Ratten, 6 SHRs und 2 Kontrollen im Hinblick darauf trainiert, zwei Gruppen von 16 mit dem größten Unterschied bei den Grundlinien-Messungen auszuwählen. Jedoch gab es wenig Unterschied wenn alle Ratten mit einer ausgewählten Untergruppe verglichen wurden – aber diese ließen sich gut aufteilen.) Zu Beginn der Untersuchung waren die Ratten ~ 5 Wochen alt und experimentell unerfahren. Es waren junge Ratten erforderlich, weil ADHD primär eine Störung bei Kindern und Jugendlichen ist. Die SHRs wurden erhalten von "Charles River Italy" ("SHR/Cr1 Ico") und die WKYs von "Charles River France" ("WKY/Nico"), da andere Zuchtzentren nicht imstande waren, Ratten zu der Zeit zu liefern, als wir sie benötigten. An der Universität von Oslo wurden die Ratten einzeln in transparenten 41 × 25 × 25 (Höhe) cm Käfigen gehalten und hatten freien Zugang zur Nahrung ("BK Standard RM 1" von "Beekay Feeds Universal Ltd.").

[0098] Die Ratten hatten Zugang zu Wasser zu allen Zeiten während der Gewöhnungsperiode. Jedoch nach Abschluss der Gewöhnungsperiode wurde den Ratten 21 Stunden lang am Tag das Wasser entzogen. Die Ratten erhielten Wasser als Verstärker während der experimentellen Sitzung und hatten freien Zugang zu Wasser 90 Minuten lang nach der experimentellen Sitzung. Die Temperatur im Unterbringungsbereich war ~ 20 °C. Das Licht im Unterbringungsbereich war von 07:00 bis 19:00 Uhr an. Das Verhaltenstraining fand zwischen 09:00 und 12:30 Uhr sieben Tage die Woche lang statt.

[0099] Verhaltensvorrichtung:. Sechzehn "Campden Instruments" Operant-Kammern wurden in dieser Studie verwendet. Der Arbeitsbereich der Tiere in acht der Kammern ist 25 × 25 × 30 (Höhe) cm und 25 × 25 × 20 (Höhe) cm in den anderen acht Kammer. Das 2,8-W-Unterkunftslicht und ein Lüfter, der ein geringes überdeckendes Geräusch erzeugte, waren während der gesamten experimentellen Sitzung an.

[0100] Während der Trainingssitzungen wurden entweder ein einklappbarer Hebel oder zwei einklappbare Hebel verwendet. Ein 2,8-W-Hinweislicht war über jedem Hebel angeordnet. Die Antwort der Ratten bestand aus dem Drücken eines der Hebel mit einem Eigengewicht von 3 g, um einen Mikroschalter zu aktivieren. Die Verstärker (0,01 ml Leitungswasser) wurden mittels einer Flüssigkeitskelle abgegeben, die in einem kleinen

vertieften, abgetrennten Raum lokalisiert war, mit einem 2,8-W-Hinweislicht, das erleuchtet war, wenn ein Verstärker vorhanden ist. Eine transparente 7 × 5 cm Plastik-Klappe trennte den abgetrennten Raum vom Arbeitsbereich der Ratte ab. Die Ratte konnte die Klappe einfach mit einem leichten Stoß mit der Nase oder Pfote öffnen. Jede Kammer wurde belüftet und in einem schallgeschützten äußeren Gehäuse platziert. Ein Computer und ein Online-System ("SPIDER, Paul Fray, Ltd., UK") zeichneten das Verhalten auf und teilte die Verstärker (Wassertropfen) ein.

[0101] Vor Einleitung der Untersuchung wurden die Ratten willkürlich ausgewählt und gleichmäßig in zwei Gruppen aufgeteilt. Jede Gruppe von Ratten bestand aus einer gleichen Anzahl von SHRs und WKYs. Jede Ratte wurde einer spezifischen Kammer zugeordnet, welche sie während aller Sitzungen belegte. Die Ratte wurde nach jeder Sitzung in ihren Unterbringungs-Käfig zurückgebracht. Alle Tiere wurden sieben Tage die Woche eingesetzt.

[0102] Aneignung der Antwort: Die Trainingsperiode begann mit einer einzelnen 30-Minuten-Gewöhnungssitzung. Während der Gewöhnungssitzung wurde die Klappe zwischen dem Arbeitsbereich und dem abgeschlossenen Verstärkerraum offen gehalten. Es war kein Hebel vorhanden und kein Hinweislicht über irgendeinem Hebel war angeschaltet. Das Hauslicht war angeschaltet. Von diesem Zeitpunkt an wurde den Ratten 21 Stunden lang am Tag das Wasser entzogen; das ist ein moderater aber ausreichender Entzug, um das Tier zu motivieren.

[0103] Der Gewöhnungssitzung folgten zwei 30-Minuten-Magazintrainingssitzungen. Die Klappe wurde mit Band offen gehalten, es waren keine Hebel vorhanden und das Hauslicht war an, aber die Hinweislichter über den Hebeln waren nicht eingeschaltet. Der Computer gab im Durchschnitt alle 10 Sekunden Wasser aus, unabhängig vom Verhalten der Ratte (ein variabler Zeitplan).

[0104] Bei den nächsten zwei Sitzungen wurde die Ratte trainiert die Klappe zu öffnen und Zugang zu dem Wasser zu erhalten. Die Klappe wurde nicht mit Band offen gehalten, keine Hebel waren vorhanden und die Lichter über den Hebeln waren nicht aktiviert. Das Hauslicht war an. Jedem Öffnen der Klappe folgte eine Präsentation eines einzelnen Wassertropfens.

[0105] Während der zwei nachfolgenden Sitzungen wurde das Ansprechen auf den Hebel durch das Verfahren der sukzessiven Approximationen (Catania, 1998) ausgebildet. Während der ersten dieser Sitzungen lernten die Ratten den linken Hebel zu drücken um einen Verstärker nach jedem Drücken zu erhalten. Das Hinweislicht über dem linken Hebel war nun angeschaltet. Der rechte Hebel war in die Wand zurückgezogen und das Licht über dem rechten Hebel war nicht angeschaltet. Bei der zweiten Sitzung war der rechte Hebel aktiviert und der linke Hebel zurückgezogen. Während dieser Sitzung war das Licht oberhalb des rechten Hebels aktiviert. Das Hauslicht war an. Diese Formungsprozedur dauerte nur eine Sitzung, dann hatte sich das Tier das passende Verhalten angeeignet. Von jetzt an waren beide Hebel präsent. Das Licht über den Hebeln wechselte zufällig. Das Licht zeigte der Ratte, welchen Hebel sie zu drücken hatte, um einen Verstärker ("richtiger Hebel") zu erhalten. Die ersten vier dieser Sitzungen dauerten 30 Minuten und die Verstärker wurden jedem richtigen Hebel-Drücken folgend ausgegeben. Dann folgte eine einzelne Sitzung, bei der die Verstärker gemäß einem 15-Sekungen-Zufallsintervall (RI) ausgegeben wurden. Die Ratte erhielt den Verstärker sofort nach dem Drücken des richtigen Hebels. Ein konkurrierendes Löschungs-(EXT)-Regime lag am falschen Hebel vor.

[0106] Abschließendes Regime: Von Sitzung 13 an bis die Studie beendet war, war ein 180-Sekunden Zufallsintervall-(RI)-Regime am richtigen Hebel in Kraft. Ein konkurrierendes Löschungs-(EXT)-Regime lang am falschen Hebel vor. Ein Verstärkungsregime heißt multipel wenn zwei (oder mehr) Regime durchlaufen werden und jedes von diesen signalisiert wird. Dementsprechend wurde ein multiples Zufallsintervall/Löschungs-(mult RI EXT)-Regime eingesetzt für die Untersuchung der Effekte der Arzneimittel in der vorliegenden Studie.

[0107] Während des letzten multiplen Zufallsintervall/Löschungs-Regimes wurden Verstärker durchschnittlich alle 180 Sekunden ausgegeben. Es gab weder irgendeinen externen Stimulus, der signalisierte, dass ein Verstärker gemäß dem RI-Regime programmiert war, noch irgendeinen externen Stimulus, welcher die Zeit seit der letzten Antwort signalisierte.

[0108] Verhaltensmessungen: Jede Sitzung wurde in fünf 36-Minuten-Teile ("Segmente") geteilt, um die Verhaltensänderungen innerhalb einer Sitzung zu überwachen. Bei jedem Segment wurde jedes Hebel-Drücken als Funktion der Zeit seit der letzten Antwort (Zeit zwischen den Antworten "inter-response time, IRT") aufgezeichnet. Weiterhin wurde die Anzahl der ausgegebenen Verstärker und die Anzahl von richtigen (Verstärker vorhanden) und falschen (kein Verstärker vorhanden) Klappen-Öffnungen für jedes Segment aufgezeichnet.

[0109] Die Gesamtzahl von Hebel-Drücken ist ein Ausdruck des allgemeinen Aktivitätsniveaus und deshalb ein Maß des Grades an Überaktivität. Die Prozentsätze der richtigen Hebel-Auswahlen in Bezug auf die Gesamtzahl von Hebel-Drücken wenn die Verstärker nicht häufig ausgegeben werden, ist ein Maß für längerfristige Aufmerksamkeit. Die Anzahl von Antworten mit kurzen IRIs (< 0,33 Sekunden) ist ein Maß für den Grad der Impulsivität ("kann eine Antwort nicht unterdrücken, sogar wenn man weiß, dass es eine unnötige ist").

[0110] Arzneimittelverabreichung: Die Verabreichung der Arzneimittel begann im Anschluss an die Verhaltensstabilisierung bei Sitzung 49. Die zwei Isomere von Amphetamin und Kombinationen wurden verglichen mit einem Träger und miteinander. Alle Ratten erhielten d-Amphetaminsulfat und l-Amphetaminsulfat. Die Dosierung wurde im Anfangsregime eingestellt. Das Regime wurde ausgedehnt um den in Sitzung 76 erhaltenen Ergebnissen Rechnung zu tragen. Das bezog das Wiederholen einiger der vorherigen Ergebnisse ein, wenn die vorherigen von dem abwichen, was erwartet wurde, und das Hinzufügen neuer Dosen, was die erhaltenen Werte nahelegten, von Interesse sein könnten: 0,5 mg/kg d-Amphetamin, 1 mg/kg l-Amphetamin, 0,75 mg/kg d-Amphetamin + 0,5 mg/kg l-Amphetamin, 0,25 mg/kg d-Amphetamin + 1,5 mg/kg l-Amphetamin. Jeder Ratte wurde intraperitoneal ~ 30 Minuten vor der Untersuchung, entweder Träger (Kochsalz) oder Arzneimittel verabreicht. Arzneimittel wurden jeden dritten oder vierten Tag verabreicht.
Arzneimittel: Die Arzneimittel kamen von "Boeringer-Ingelheim US".
Die Dosen waren 0,5, 1,0 und 1,5 mg/kg für d-Amphetamin; und 1,0, 2,0 und 3,0 mg/kg für l-Amphetamin. Die Kombinationen waren 0,75 mg/kg D (d-Amphetamin) + 0,5 mg/kg L (l-Amphetamin), 0,5 mg/kg D + 1 mg/kg L, 0,25 mg/kg D + 1,5 mg/kg L und 0,5 mg/kg D + 2 mg/kg L.

[0111] Datenverwaltung und statistische Verfahren: Das mittlere Verhalten wird angesehen als die Arzneimittel-Antwort, und Dosis-Antwort-Kurven wurden für jedes Arzneimittel und jeden Stamm aufgezeichnet. Einleitende Analysen der Daten wurden ausgeführt mittels univariater Analysen von Varianz ("ANOVAs") mit dem Programm "Statistica 5.5" ("StatSoft", 1993). Variablen innerhalb des Subjekts sind Arzneimittel und Dosen. Der Stamm ist eine variable zwischen Subjekten. Univariate ANOVAs mit Greenhouse-Geisser-Korrekturen der Univariate Fs werden angegeben um bei wiederholten Messungen innerhalb der Subjekte zu korrigieren.

Ergebnisse

[0112] Allgemein: Die Ergebnisse zeigen ausgeprägte Impulsivität, Überaktivität und weniger effiziente längerfristige Aufmerksamkeit im SHR-Modell von ADHD. Die Arzneimittel ergaben klare Dosis-Wirkungs-Kurven. Es gab keinen Hinweis auf stereotypes oder ernstlich betäubtes Verhalten auf irgendeine Dosis folgend in irgendeinem der Stämme. Im Fall von SHR war d-Amphetamin ungefähr zweimal so potent wie l-Amphetamin. Die Dosis-Wirkungs-Kurven waren verschieden für die verschiedenen Verhalten. D-Amphetamin beeinflusste das allgemeine Aktivitätsniveau und die Impulsivität mehr als l-Amphetamin. Niedrige Dosen von l-Amphetamin verbesserten jedoch die längerfristige Aufmerksamkeit merklicher als geringe Dosen von d-Amphetamin. Wie man durch die erhöhte Variabilität während der Nicht-Injektions-Sitzungen sehen kann, wurde die längerfristige Aufmerksamkeit in der Kontrollgruppe nachteilig beeinflusst. Diese Ergebnisse werden gestützt durch die getesteten Arzneimittelkombinationen.

[0113] Akquisition: Wie im Fall von Kindern mit ADHD entwickeln sich die Symptome mit der Zeit, aber unterschiedlich für die verschiedenen Verhaltensweisen. Das abschließende Regime wurde bei Sitzung 13 installiert. Eine ausgeprägte Überaktivität wurde bei SHR von dieser Sitzung an beobachtet. SHR-Impulsivität, Antworten innerhalb von 0,67 Sekunden seit dem vorherigen Hebel-Drücken (obwohl ein solches Hebel-Drücken nahezu nie verstärkt wurde), stieg weiterhin bei den SHR während der ganzen Studie an. Dieses Maß wurde begleitet von erhöhten Varianzen, was etwas ist, das typisch ist bei ADHD. Um gleichmäßigere Varianzen zu erhalten, die für die ANOVAs benötigt werden, wurde die Impulsivität deshalb einer log10-Transformation unterworfen. Die längerfristige Aufmerksamkeit verbesserte sich bei den WKY bis ungefähr Sitzung 50. Bei den SHR begann sich jedoch die längerfristige Aufmerksamkeit wieder zu verbessern im Anschluss an wenige Sitzungen mit Arzneimittel. Diese Arzneimittelwirkungen können jedoch in der späten Verbesserung der Leistung begründet sein. Die Daten wurden deshalb transformiert. Die geeignetste Transformation, die für diese Daten gefunden wurde, war: Transformierte Prozent Richtig = Tatsächliche Prozent Richtig – (Sitzungsnummer·0,15). Diese Transformation änderte offensichtlich nicht die relativen Verhaltensunterschiede zwischen den zwei Gruppen. Diese Transformationen wurden verwendet, um Arzneimittelwirkungen zu evaluieren. Erfahrungen mit Arzneimitteln hatten scheinbar negative Effekte auf das Verhalten von WKY (bezüglich variablerer Leistung) während der Sitzungen ohne aktives Arzneimittel.

Arzneimittelwirkungen

[0114] Überaktivität. Die ausgeprägte SHR-Überaktivität wurde durch beide Arzneimittel reduziert (Fig. 3). Auf die höchste Dosis eines der beiden Arzneimittel folgend, näherte sich das allgemeine Aktivitätsniveau der SHR dem der WKY, und zwar umso mehr nach der höchsten Dosis von d-Amphetamin als nach l-Amphetamin. Das WKY-Verhalten wurde von den Arzneimitteln nicht beeinflusst.

[0115] Impulsivität. Die SHR zeigten eine ausgeprägte Impulsivität, die durch beide Arzneimittel reduziert wurde, obwohl l-Amphetamin weniger wirksam war als d-Amphetamin (Figur 4). Das WKY-Verhalten wurde durch die Arzneimittel nicht beeinflusst.

[0116] Längerfristige Aufmerksamkeit. Ohne Medikation zeigten SHR schlechtere längerfristige Aufmerksamkeit als WKY-Kontrollen. Im Gegensatz zu den Effekten auf Aktivität und Impulsivität, wo die Normalisierung nachfolgend den höchsten verwendeten Dosen beobachtet wurde, schien sich die längerfristige Aufmerksamkeit bei den SHR auf geringe Dosen folgend zu verbessern (Fig. 5).

[0117] Die verbesserte längerfristige Aufmerksamkeit im SHR-Verhalten kann begründet sein in der erwähnten Änderung der Grundlinie, die nach einiger Zeit mit dem Arzneimittel folgt. Deshalb wurden neue Analysen durchgeführt an transformierten Daten, um die graduelle Änderung der Grundlinie zu berücksichtigen. Es liegt noch immer verbesserte Leistung bei der SHR-Gruppe vor, auf die geringsten Dosen von l-Amphetamin folgend (Fig. 6). Unter Berücksichtigung dieser Korrektur verschwand die SHR-Verbesserung, die dem d-Amphetamin folgte. l-Amphetamin, mit Kochsalzlösung als Grundlinie erzeugte noch immer eine signifikante Verbesserung bei der SHR-Gruppe.

[0118] Verstärker zugeführt. Das "mult 81180 EXT"-Regime, das in der vorliegenden Studie verwendet wurde, wurde so programmiert, dass sogar große Unterschiede in der Gruppe beim Hebel-Drücken zu ungefähr 30 Verstärkern (Wassertropfen) während einer 90-Minuten-Sitzung führt, auch für den Fall der weniger aktiven Gruppe. Ein Hauptvorteil eines solchen Regimes ist die Tatsache, dass systematische Gruppen-Unterschiede beim Unterdrücken des Durst nicht von Belang sein sollten, wenn die anderen Daten interpretiert werden. Die Ergebnisse zeigen, dass beide Gruppen 30 Verstärker erhielten, auch im Anschluss an die höchsten Dosen.

[0119] Stereotypy/ernstlich betäubtes Verhalten: Kein Tier schien zu irgendeiner Zeit in dieser Studie betäubt zu sein. Trotz der Tatsache, dass nur 5 Sekunden verfügbar waren, um den Verstärker anzunehmen, nahmen die Tiere in beiden Gruppen alle Verstärker an, die ausgegeben wurden, außer einem gelegentlichen, der den höchsten Dosen bei den WKY folgte, und der 1,5 mg/kg d-Amphetamin Dosis bei den SHR folgte. Weiterhin gab es nie Nasenbluten bei irgendeinem der Tiere.

Effekte des Kombinierens der Arzneimittel

[0120] Um zu testen, ob Kombinationen der Amphetamin-Isomere additive oder synergistische Effekte erzeugen, wurden die folgenden Kombinationen getestet und mit äquivalenten Dosen der einzelnen Enantiomere verglichen, in der Annahme, dass d-Amphetamin zweimal so potent ist wie l-Amphetamin (was in einem früheren Experiment gezeigt wurde). (A) 0,75 mg/kg D (d-Amphetamin) + 0,5 mg/kg L (l-Amphetamin), 0,5 mg/kg D + 1 mg/kg L, 0,25 mg/kg D + 1,5 mg/kg L. Diese Kombinationen wurden verglichen mit 1 mg/kg D und 2 mg/kg L. (B) 0,5 mg/kg D + 2 mg/kg L, verglichen mit 1,5 mg/kg D und 3 mg/kg L. Es wird prognostiziert, dass die Dosen innerhalb der (A)-Kombinationen äquipotent sein sollten und diejenigen innerhalb der (B)-Kombinationen äquipotent sein sollten.

[0121] Obwohl die Effekte klein sind, zeigen die Ergebnisse, dass ein höherer Anteil an d-Amphetamin effizienter war für die Reduzierung von Überaktivität und Impulsivität bei den SHR (Fig. 7 und Fig. 8). Im Gegensatz dazu ist ein höherer Anteil an l-Amphetamin effizienter bei der Verbesserung der längerfristigen Aufmerksamkeit (Fig. 9 und Fig. 10). Die Arzneimittel, insbesondere d-Amphetamin, erzeugte geringfügige Antwort-Stimulierung bei den WKY, und, signifikanter, verschlechterte die längerfristige Aufmerksamkeit bei den WKY-Kontrollen.

[0122] Überaktivität. Die Ergebnisse zeigten, dass ein höherer Anteil an d-Amphetamin SHR-Überaktivität effizienter reduziert (Fig. 7).

[0123] Impulsivität. Die Ergebnisse zeigten, dass insbesondere bei der höchsten Dosis-Kombination ein höherer Anteil an d-Amphetamin effizienter SHR-Impulsivität reduziert (Fig. 8).

[0124] Längerfristige Aufmerksamkeit. Es gab keine signifikante Zweiwege-Wechselwirkung zwischen Stamm x Kombination, ps > 0,20, für irgendeine Dosis bei den untransformierten Messungen. Diese Ergebnisse zeigen additive Effekte der beiden Arzneimittel (Fig. 9).

[0125] Die statistischen Ergebnisse für das transformierte Maß der längerfristigen Aufmerksamkeit waren denen der untransformierten ziemlich ähnlich. Es gab keine signifikante Zweiwege-Wechselwirkung zwischen Stamm x Kombination, ps > 0,20, was additive Effekte der zwei hinzugefügten Arzneimittel zeigt (Fig. 10). Jedoch widerlegt diese Ergebnis nicht das Ergebnis, dass die SHR bessere Leistung erbrachten im Anschluss an 2 mg/kg l-Amphetamin als im Anschluss an Kochsalzlösung, t(15) = 3,03996, p < 0,01), T-Test mit abhängigen Proben.

Diskussion

[0126] Die Amphetamine beeinflussten alle getesteten Verhaltensweisen. Die Ergebnisse zeigten klarere Dosis-Antwort-Kurven bei den SHR als bei den WKY. Die Folgerung aus früheren Studien, dass d-Amphetamin ungefähr zweimal so potent ist wie l-Amphetamin bei der Reduktion von Hyperaktivität und Impulsivität, wurde weitgehend gestützt.

[0127] Geringe Dosen l-Amphetamin verbesserten die längerfristige Aufmerksamkeit, während höhere Dosen beider Isomere Überaktivität und Impulsivität reduzierten. Ein höherer Anteil an d-Amphetamin war effizienter für die Reduktion von Überaktivität und Impulsivität bei den SHR. In Gegensatz dazu ist ein höherer Anteil an l-Amphetamin effizienter bei der Verbesserung der längerfristigen Aufmerksamkeit.

REFERENZLISTE FÜR BEISPIEL 3

A. C. Catania, (1998), "Learning (4th edition. ed.) Prentice Hall, Upper Saddle River".
http://vig.prenhall.com/catalog/academic/productl1,4096,0 132352508,00.html
T. Sagvolden, (2000), "Behavioral validation of the spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD). Neuroscience and Biobehavioral Reviews 24: 31-39. PM.0010654658"
T. Sagvolden, (2001), "The spontaneously hypertensive rat as a model of ADHD." In: "Stimulant drugs and ADHD: Basic and clinical neuroscience": Seiten 221-237, M. V. Solanto, A. F. T. Arnsten, & F. X. Castellanos (Eds.), Oxford University Press. http://www.oup.co.uk/isbn/0-19-513371-4"
T. Sagvolden, H. Aase, E. B. Johansen & M. Farshbaf, (2004a), "Animal Models of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder." In: "Cognitive and Affective Neuroscience of Psychopathology, D. Barch (Ed.), Oxford University Press".
T. Sagvolden, E. B. Johansen, H. Aase & V. A. Russell, (2004b). "A Dynamic Developmental Theory of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Predominantly Hyperactive/Impulsive and Combined Subtypes. Behavioral and Brain Sciences Submitted".
"StatSoft, I." (1993). "STATISTICA for Windows. Tulsa: OK: StatSoft Inc."

Beispiel 4: Effekt von Amphetaminen auf die prozentuale Verteilung von Wachheit gegenüber Schlafzeit

[0128] Die Effekte von 4 verschiedenen Formen von Amphetamin (d- und l-Amphetaminsulfat und die zwei racemischen Formen dl-Amphetaminsulfat und dl-Amphetaminaspartat) auf den Schlaf-Wach-Zyklus wurden in männlichen Ratten evaluiert, die bei Bewusstsein waren und sich frei bewegten, welche "Rj: Wistar (Han)"-Ratten waren, die 333 – 375 g zu Beginn der Implantationen wogen. Sie wurden von "Elevage Janvier, 53940 Le Genest-Saint-Isle, France" geliefert.

[0129] Implantierte Tiere wurden einzeln in transparenten Perspex-Boxen in einer schallgeschützte, Licht-kontrollierten, belüfteten Kabine platziert und wurden wenigstens 10 Tage lang an die Aufzeichnungsumgebung gewöhnt. Ein arzneimittelfreies Grundlinien-EEG wurde 23 Stunden lang aufgezeichnet. Dann wurde den Ratten Träger verabreicht und das EEG weitere 23 Stunden lang aufgezeichnet. Am nächsten Tag wurden die Ratten mit einer der 4 Amphetamin-Formen behandelt, zuerst in einer Dosis von 3 mg/kg, dann in einer Dosis von 1 mg/kg. Die folgenden Variablen wurden gemessen: Latenz gegenüber dem Auftreten von stabilem orthodoxem Schlaf ("slow-wave sleep, SWS"), Latenz gegenüber dem ersten Auftreten von paradoxem Schlaf ("REM-Schlaf"), die Anzahl von REM-Schlafphasen und die Prozentsätze der Verteilung von Wach/SWS/REM (Schlafarchitektur).

[0130] Testsitzungen im Anschluss an die Behandlung wurden individuell mit den korrespondierenden Kon-

trollsitzungen verglichen. Da keine Unterschiede nach dem Träger offensichtlich waren, wurden die 2 Kontrollsitzungen mit und ohne Träger gemittelt.

[0131] Alle 4 Amphetamine verzögerten das Eintreten von SWS- (Fig. 14) und REM-Schlaf (Fig. 12) bei beiden getesteten Dosen. Die Verzögerungen des Eintretens von SWS waren länger bei 3 mg/kg als 1 mg/kg. Die Verzögerungen des Eintretens von REM-Schlaf waren bei beiden Dosen ähnlich, außer bei d-Amphetaminsulfat bei 3 mg/kg, bei welchem die Verzögerung dazu tendierte länger zu sein. Alle Amphetamin-Formen erhöhten das Wachsein (Fig. 11) und reduzierten SWS- und REM-Schlaf innerhalb der ersten 4 Stunden der Aufzeichnung. Die Effekte waren merklicher bei 3 mg/kg als bei 1 mg/kg und die Effekte von d-Amphetaminsulfat bei 3 mg/kg waren signifikant größer als die des l-Isomers auf SWS und Wachsein. Alle Amphetamin-Formen reduzierten REM-Schlaf zwischen 4 und 8 Stunden nach der Verabreichung bei 3 mg/kg und dl-Amphetaminaspartat auch bei 1 mg/kg. D-Amphetaminsulfat bei 3 mg/kg erhöhte das Wachsein und reduzierte SWS zu diesem Zeitpunkt. Wenn innerhalb der ersten 12 Stunden der Aufzeichnung gemessen wurde, reduzierten alle Amphetamin-Formen SWS- und REM-Schlaf und erhöhten das Wachsein bei 3 mg/kg. Die Effekte waren bei 1 mg/kg ähnlich, aber weniger ausgeprägt.

[0132] Insgesamt war d-Amphetamin potenter als l-Amphetamin und seine Effekte dauerten länger an.

Beispiel 5: Effekt von Amphetaminen auf Gewichtszunahme und Nahrungsaufnahme bei Ratten

[0133] Ratten wurde 3 Stunden lang pro Tag Zugang zu Nahrung und Wasser gewährt. Die Eingewöhnungsperiode betrug 10 Tage. Danach wurden Träger oder Dosen von l- oder d-Amphetaminsulfat den Ratten einmal täglich eine Stunde vor dem Zugang zu Futter und Wasser verabreicht. Das Körpergewicht wurde jeden Tag gemessen (Fig. 11) vor der Arzneimittelverabreichung und dann wurden Nahrungsaufnahme (Fig. 12) und Wasseraufnahme drei Stunden lang jeden Tag gemessen, wenn die Ratten Zugriff auf darauf hatten.

[0134] Es gab wenig Effekt auf die Wasseraufnahme. Wie man in den Figuren sehen kann war d-Amphetamin potenter als l-Amphetamin. Sowohl das d- als auch das l-Amphetamin erzeugten dosisabhängige Reduktionen der Körpergewichtszunahme. D-Amphetamin verringerte die Nahrungsaufnahme über die gemessene 10-Tage-Periode, während das l-Amphetamin die Nahrungsaufnahme nur über die ersten 1-2 Tage verringerte.

Beispiel 6 – Pharmazeutische Zusammenstellungen

A) Multi-laminierte Perlen – verlangsamt freisetzende Perlen, die Amphetamine enthielten, welche l/d-Isomerenverhältnisse von 1/1, 2/1, 3/1, 4/1 besitzen, oder nur l-Isomer enthalten, wurden überzogen mit racemischem Amphetamin oder Amphetaminen, die ein d/l-Verhältnis von 3/1 besitzen, z. B. wie in Adderall®, oder mit d-Amphetamin alleine, um ein Einperlensystem mit einer täglichen Gesamtdosis von 10, 20, 30, 40, 50 oder 60 mg zu bilden.
B) Kombination von verlangsamt freisetzenden Perlen, die Amphetamine enthalten, welche l/d-Isomerenverhältnisse von 1/1, 2/1, 3/1, 4/1 besitzen, oder nur l-Isomer und sofort freisetzendes Pulvergemisch enthalten, welches racemisches Amphetamin oder Amphetamine enthält, 3/1 besitzen, die ein d/l-Verhältnis von z. B. wie in Adderall®, oder d-Amphetamin alleine, mit einer täglichen Gesamtdosis von 10, 20, 30, 40, 50 oder 60 mg.
Die verlangsamt freisetzenden Perlen, welche l-angereicherte Amphetamine enthalten, sind entweder mit dem sofort freisetzenden Pulvergemisch in einer Hartgelatinekapsel eingekapselt oder mit der sofort freisetzenden Pulvermischung zu Tabletten komprimiert. Doppelschicht-Tabletten, worin eine Schicht für die sofort freisetzenden Amphetamine ist und die andere Schicht für die l-angereicherten, verzögert freisetzenden Amphetamin-Perlen ist, zubereitet mit Verarbeitungshilfen wie Dämpfungsmaterialien, werden auch gebildet.
C) Verlangsamt freisetzende Tabletten
Amphetamine, die l/d-Isomerenverhältnisse von 1/1, 2/1, 3/1, 4/1 oder nur l-Isomer besitzen, werden komprimiert mit pharmazeutischen Hilfsstoffen, wie Schmierstoffen, Sprengmittel, Gleitmitteln, Füllstoffen und Bindemitteln. Anschließend können die Tabletten mit einer Polymerschicht beschichtet werden, welche eine Verzögerungszeit für eine gepulste Zufuhr bereitstellt. Die Tablette beziehungsweise Tabletten mit verzögerter Freisetzung kann beziehungsweise können auch eingekapselt sein in Hartgelatinekapseln mit einem sofort freisetzenden Pulvergemisch, welches racemisches Amphetamin oder Amphetamine enthält, welches beziehungsweise welche ein d/l-Verhältnis von 3/1, z. B. wie in Adderall®, besitzt beziehungsweise besitzen, oder d-Amphetamin alleine mit einer täglichen Gesamtdosis von 10, 20, 30, 40, 50 oder 60 mg. Die Amphetamine in dem sofort freisetzenden Pulvergemisch können auch über die verlangsamt freisetzenden Tabletten aufgebracht werden. Zusätzlich ist es möglich ein Einlagen-Tabletten-Design zu verwenden, um

die Tablette mit verlängerter Freisetzung in eine sofort freisetzende Matrix einzuschließen.

D) Pressbeschichtung

Eine Barriereschicht kann über eine Tablette gepresst werden, die Amphetamine enthält, welche l/d-Isomerenverhältnisse von 1/1, 2/1, 3/1, 4/1 oder nur l-Isomer enthält, unter Verwendung einer Beschichtungspresse. Die pressbeschichteten Tabletten können überzogen werden mit racemischem Amphetamin oder Amphetaminen, die ein d/l-Verhältnis von 3/1 besitzen, z. B. wie in Adderall®, oder d-Amphetamin alleine, mit einer täglichen Gesamtdosis von 10, 20, 30, 40, 50 oder 60 mg, oder können eingekapselt sein in Hartgelatinekapseln mit einem sofort freisetzenden Pulvergemisch von d-angereicherten Amphetaminen.

E) Osmotische Tabletten mit einer ungefüllten Schicht

Eine ungefüllte Schicht in osmotischen Tabletten kann eine Verzögerungszeit für gepulste Arzneimittelzufuhr bereitstellen. Zweischichtige osmotische Tabletten, welche eine nicht gefüllte Schicht und eine Schicht von Amphetaminen umfassen, die l/d-Isomerenverhältnisse von 1/1, 2/1, 3/1, 4/1 oder nur l-Isomer besitzen, werden überschichtet mit racemischem Amphetamin oder Amphetaminen, die ein d/l-Verhältnis von 3/1 besitzen, z. B. wie in Adderall®, oder d-Amphetamin alleine mit einer täglichen Gesamtdosis von 10, 20, 30, 40, 50 oder 60 mg besitzen, um ein vollständiges System zu bilden. Dreischichtige osmotische Tabletten können auch gebildet werden, worin eine ungefüllte Schicht eingeführt ist zwischen den zwei Typen von Amphetaminschichten, um die gepulste Arzneimittelzufuhr bereitzustellen.

F) Ein Zuckerkern wird beschichtet mit l-angereicherten Amphetaminen, wie oben in diesem Beispiel beschrieben, dann mit Polymer und Amphetaminen beschichtet, welche 5 %, 10 % oder 20 % niedriger sind als die Dosis auf der nächsten äußeren Schicht, und ein l/d-Isomerenverhältnis haben, welches das gleiche ist wie in der nächsten äußeren Schicht oder das gleiche ist wie in der ersten Schicht auf dem Kern, oder zwischen den zweien liegt, wird dann beschichtet mit Polymer und Amphetaminen, die d-angereichert sind, wie beschrieben, und dann optional nur mit Polymer beschichtet. Der Zuckerkern und die erste Schicht von l-angereicherten Amphetaminen können ersetzt werden durch eine Perle oder Tablette, welche das Amphetamin enthält, und die verbleibenden Beschichtungen werden dann darauf aufgebracht wie oben beschrieben.

G) Eine Tablette oder Kapsel wird gebildet, welche multiple Typen von Perlen enthält, wie oben beschrieben, die sich unterscheidende Zeitintervalle der Freisetzung von Amphetaminen und/oder verschiedene Raten der Freisetzung von Amphetaminen der entweder d-angereicherten oder l-angereicherten Konfigurationen besitzen.

Beispiel 7

[0135]

Bestandteile:

l-Amphetaminsulfat	200 Gramm
mikrokristalline Cellulose	500 Gramm
Lactitol	280 Gramm
Siliciumdioxid	10 Gramm
Magnesiumstearat	10 Gramm

[0136] Die Amphetaminsalze, Lactitol, mikrokristalline Cellulose und Siliciumdioxid werden durch ein 60 Mesh Sieb gesiebt und in einen V-förmigen Mischer mit einem Intensivrührer eingebracht. Die Pulvermischung wird 15 Minuten lang gemischt, mit dem Intensivrührer weitere 3 Minuten lang in der Mitte des Mischungsprozesses. Das Pulvergemisch wird ausgetragen und durch ein 60 Mesh Sieb gesiebt. Das gesiebte Pulvergemisch wird mit Magnesiumstearat in dem V-förmigen Mischer 3 Minuten lang geschmiert. Das geschmierte Pulvergemisch wird zu Tabletten verschiedner Stärke unter Verwendung von geeignetem Tablettierwerkzeug komprimiert.

Beispiel 8

[0137]

Bestandteile:

l-Amphetaminsulfat-Kerntabletten aus Beispiel 7	500 Gramm
"Eudragit FS30D"	106,79 Gramm
Triethylcitrat	5,19 Gramm
Talk	13,03 Gramm
Wasser	147,03 Gramm

[0138] Die Beschichtungsdispersion wird hergestellt durch Dispergieren von Triethylcitrat, Talk und "Eudragit FS30D" in Wasser und mindestens 30 Minuten langem Mischen. Unter geeigneten Fluidisierungsbedingungen wird die Beschichtungsdispersion auf die Kerntabletten in einem seitenbelüfteten Trommelbeschichter gesprüht.

Beispiel 9

[0139]

Bestandteile:

l-Amphetaminsulfat	200 Gramm
mikrokristalline Cellulose	500 Gramm
Lactitol	280 Gramm
Siliciumdioxid	10 Gramm
Magnesiumstearat	10 Gramm
Polyethylenglycol 8000	2970 Gramm
Magnesiumstearat	30 Gramm

[0140] Die Amphetaminsalze, Lactitol, mikrokristalline Cellulose und Siliciumdioxid werden durch ein 60 Mesh Sieb gesiebt und in einen V-förmigen Mischer mit einem Intensivrührer eingebracht. Die Pulvermischung wird 15 Minuten lang, mit dem Intensivrührer weiter 3 Minuten lang in der Mitte des Mischungsprozesses gemischt. Das Pulvergemisch wird ausgetragen und durch ein 60 Mesh Sieb gesiebt. Das gesiebte Pulvergemisch wird mit Magnesiumstearat in dem V-förmigen Mischer 3 Minuten lang geschmiert. Polyethylenglycol 8000 wird durch ein 40 Mesh Sieb gemahlen und das gesiebte Polyethylenglycol wird mit Magnesiumstearat in einem V-förmigen Mischer 3 Minuten lang geschmiert. Unter Verwendung einer Kompressionsbeschichtungspresse wird das l-Amphetaminsulfatpulvergemisch zu Kerntabletten komprimiert und Polyethylenglycol 8000 wird um die Kerntabletten herum komprimiert, um eine Barriereschicht zu bilden.

Beispiel 10

[0141]

Bestandteile:

gemischte Amphetaminsalze (d/l-Verhältnis 3:1)	200 Gramm
mikrokristalline Cellulose	500 Gramm
Lactitol	280 Gramm
Siliciumdioxid	10 Gramm
Magnesiumstearat	10 Gramm
Poly(ethylenoxid)	680 Gramm
mikrokristalline Cellulose	300 Gramm
Siliciumdioxid	10 Gramm
Magnesiumstearat	10 Gramm
l-Amphetaminsulfat	200 Gramm
mikrokristalline Cellulose	500 Gramm
Lactitol	280 Gramm
Siliciumdioxid	10 Gramm
Magnesiumstearat	10 Gramm

[0142] Die gemischten Amphetaminsalze, Lactitol, mikrokristalline Cellulose und Siliciumdioxid werden durch ein 60 Mesh Sieb gesiebt und in einen V-förmigen Mischer mit Intensivrührer eingebracht. Die Pulvermischung

wird 15 Minuten lang, mit dem Intensivrührer weiter 3 Minuten lang in der Mitte des Mischungsprozesses gemischt. Das Pulvergemisch wird ausgetragen und durch ein 60 Mesh Sieb gesiebt. Das gesiebte Pulvergemisch wird mit Magnesiumstearat in dem V-förmigen Mischer 3 Minuten lang geschmiert. Poly(ethylenoxid), mikrokristalline Cellulose und Siliciumdioxid werden durch ein 60 Mesh Sieb gesiebt und in einen V-förmigen Mischer eingebracht. Die Pulvermischung wird 15 Minuten lang gemischt und mit Magnesiumstearat 3 Minuten lang geschmiert. L-Amphetaminsulfat wird auch mit anderen Bestandteilen unter Verwendung einer ähnlichen Mischungsprozedur gemischt. Drei verschiedene Pulvergemische werden in eine Dreischicht-Presse eingebracht und zu Dreischicht-Tabletten gepresst.

Beispiel 11

[0143]

Bestandteile:

Dreischicht-Kerntabletten aus Beispiel 10	500 Gramm
Celluloseacetat	23,68 Gramm
Polyethylenglycol 400	2,63 Gramm
Aceton	420,96 Gramm
Methylalkohol	105,24 Gramm

[0144] Celluloseacetat und Polyethylenglycol werden gelöst in der Mischung aus Aceton und Methylalkohol. Die Kerntabletten werden beschichtet, indem die Celluloseacetatlösung in einem seitenbelüfteten Kesselbeschichter versprüht wird. Ein Loch wird in die beschichteten Tabletten auf der Seite der Schicht der gemischten Amphetamine gebohrt.

Beispiel 12 – Pharmazeutische Zusammenstellung für Blisterpackungs-Ausführungsbeispiel

[0145] Eine pharmazeutische Zusammenstellung wird hergestellt als Blisterpackung für die Verwendung an einem Tag:
Zwei Sätze werden hergestellt. Einer, der drei Fächer besitzt, und der andere, der zwei Fächer besitzt. Jedes Fach ist markiert als erste, zweite und dritte Dosis, soweit erforderlich. Bei den Verpackungen mit zwei Fächern schließen die Designs eine erste Dosis von 10, 20, 30, 40, 50 oder 60 mg Adderall®-Tabletten mit sofortiger Freisetzung oder sofort freisetzende Tabletten von nur d-Amphetamin ein, und für jede dieser Dosen enthält das zweite Fach in separaten Ausführungsbeispielen, Dosen von gesamten Amphetaminen, welche die gleichen sind wie die erste Dosis, aber l/d-Isomerenverhältnisse von 1/1, 2/1, 3/1, 4/1 besitzen oder nur l-Isomer enthalten; oder es enthält, in separaten Ausführungsbeispielen, Dosen von gesamten Amphetaminen, welche 5 %, 10 % oder 20 % niedriger sind als die erste Dosis, und l/d-Isomerenverhältnisse von 1/1, 2/1, 3/1, 4/1 besitzen, oder nur l-Isomer enthalten. Andere Designs schließen 10, 20, 30, 40, 50 oder 60 mg Adderall XR® Tabletten in der ersten Packung und zweite Dosen ein, welche einen l-Isomerengehalt besitzen, wie oben beschrieben wird. Bei Packungen mit drei Fächern kann, zusätzlich zum Vorangehenden, die dritte Dosis auch einen l-Isomergehalt besitzen, wie oben beschrieben.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammenstellung enthaltend eine wirksame Tagesmenge von l- und d-Amphetamin, jedes in Form der Base und/oder des Salzes, und jedes derart für die Freisetzung angepasst, dass das daraus freigesetzte molare Verhältnis von l-Amphetamin zu d-Amphetamin in einer Zeitspanne später am Tag höher ist, als das daraus freigesetzte Verhältnis in einer Zeitspanne früher am Tag; worin die Zeitspanne später am Tag wenigstens eine Stunde der Zeitspanne früher am Tag folgend ist.

2. Pharmazeutische Zusammenstellung nach Anspruch 1, worin die frühere Zeitspanne die Zeit vor 13:00 Uhr des angegebenen Tages ist und die spätere Zeitspanne die darauf folgende Zeit ist.

3. Pharmazeutische Zusammenstellung nach Anspruch 1, worin das in der früheren Zeitspanne freigesetzte Amphetamin im Wesentlichen nur aus d-Amphetamin, racemischem Amphetamin oder einer Mischung aus d- und l-Amphetamin, welche mehr d- als l-Amphetamin hat, besteht.

4. Pharmazeutische Zusammenstellung nach Anspruch 1, worin das freigesetzte molare Verhältnis von l- zu d-Amphetamin in der früheren Zeitspanne 4/1 bis 2/1 beträgt.

5. Pharmazeutische Zusammenstellung nach Anspruch 1, worin das freigesetzte molare Verhältnis von l- zu d-Amphetamin in der früheren Zeitspanne weniger als 1/1 beträgt.

6. Pharmazeutische Zusammenstellung nach Anspruch 1, worin in der früheren Zeitspanne im Wesentlichen nur d-Amphetamin freigesetzt wird.

7. Pharmazeutische Zusammenstellung nach Anspruch 1, worin das in der früheren Zeitspanne freigesetzte Amphetamin eine Mischung aus d- und l-Amphetamin enthält, welche mehr l- als d-Amphetamin hat.

8. Pharmazeutische Zusammenstellung nach Anspruch 1, worin das in der späteren Zeitspanne freigesetzte Amphetamin im Wesentlichen nur aus l-Amphetamin, racemischem Amphetamin oder einer Mischung aus d- und l-Amphetamin besteht, welche mehr l- als d-Amphetamin hat.

9. Pharmazeutische Zusammenstellung nach Anspruch 1, worin das in der späteren Zeitspanne freigesetzte Amphetamin eine Mischung aus d- und l-Amphetamin enthält, welche mehr l- als d-Amphetamin hat.

10. Pharmazeutische Zusammenstellung nach Anspruch 1, worin das freigesetzte molare Verhältnis von l- zu d-Amphetamin in der späteren Zeitspanne 2/1 bis 6/1 beträgt.

11. Pharmazeutische Zusammenstellung nach Anspruch 1, worin in der späteren Zeitspanne im Wesentlichen nur l-Amphetamin freigesetzt wird.

12. Pharmazeutische Zusammenstellung nach Anspruch 1, worin die Gesamttagesdosis an Amphetamin 1 bis 200 mg beträgt.

13. Pharmazeutische Zusammenstellung nach Anspruch 1, welche zwei getrennte orale Dosierungsformen enthält, eine gekennzeichnet, um zu einer Zeit verabreicht zu werden, um Amphetaminfreisetzung in der früheren Zeitspanne bereitzustellen und die andere gekennzeichnet, um zu einer Zeit verabreicht zu werden, um Amphetaminfreisetzung in der späteren Zeitspanne bereitzustellen.

14. Pharmazeutische Zusammenstellung nach Anspruch 1, welche eine orale Einzeldosierungsform enthält, welche Amphetaminfreisetzung, sowohl in der früheren, als auch in der späteren Zeitspanne, bereitstellt.

15. Pharmazeutische Zusammenstellung nach Anspruch 1, welche eine Dosierungsform enthält, welche die sofortige Freisetzung von d-Amphetamin in der früheren Zeitspanne bereitstellt.

16. Verwendung einer wirksamen Menge der l- und d-Isomeren von Amphetamin zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von ADAH bei einem Patienten, worin die l- und d-Isomeren des Amphetamins unabhängig voneinander in Form der freien Base und/oder des Salzes vorliegen, und jedes derart für die Freisetzung angepasst, dass das aus dem Arzneimittel freigesetzte molare Verhältnis von l-Amphetamin zu d-Amphetamin in einer Zeitspanne später am Tag höher ist, als das aus dem Arzneimittel freigesetzte Verhältnis in einer Zeitspanne früher am Tag; und das molare Verhältnis der Gesamtmenge von l-Isomer zu der Gesamtmenge an d-Isomer, welches pro Tag zu verabreichen ist, größer als 1:3 ist, worin die Zeitspanne später am Tag wenigstens eine Stunde der Zeitspanne früher am Tag folgend ist.

17. Verwendung gemäß Anspruch 16, worin die Dosen individuell zu verschiedenen Zeiten zu verabreichen oder einmal in einer stufenweise freisetzenden Einzeldosisform zu verabreichen sind.

18. Verwendung gemäß Anspruch 16, worin die Dosen in einer oder mehreren Dosierungsformen zu verabreichen sind, die entweder sofort freisetzende oder gepulst freisetzende Dosierungsformen und/oder verzögert oder kontrolliert freisetzende Dosierungsformen sind.

19. Verwendung gemäß Anspruch 18, worin die verzögert oder kontrolliert freisetzende Dosierungsform oder Dosierungsformen das l-Isomer enthalten.

20. Verwendung gemäß Anspruch 16, worin zwei Dosen von Amphetamin an einen Patienten am Tag zu verabreichen sind, die erste Dosis ein l zu d Isomerverhältnis von 1:3 hat oder nur d-Isomer enthält, und die spätere Dosis ein l zu d Isomerverhältnis größer als 1:1 hat oder nur l-Isomer enthält.

21. Verwendung gemäß Anspruch 20, worin die zweite Dosis nur l-Isomer enthält.

22. Pharmazeutische Zusammenstellung gemäß Anspruch 1, worin die Dosen individuell zu verschiedenen Zeiten zu verabreichen oder einmal in einer stufenweise freisetzenden Einzeldosisform zu verabreichen sind.

23. Pharmazeutische Zusammenstellung gemäß Anspruch 1, worin die Dosen in einer oder mehreren Dosierungsformen zu verabreichen sind, die entweder sofort freisetzende oder gepulst freisetzende Dosierungsformen und/oder verzögert oder kontrolliert freisetzende Dosierungsformen sind.

24. Pharmazeutische Zusammenstellung gemäß Anspruch 23, worin die verzögert oder kontrolliert freisetzende Dosierungsform oder Dosierungsformen das l-Isomer enthalten.

25. Pharmazeutische Zusammenstellung gemäß Anspruch 1, worin zwei Dosen von Amphetamin an einen Patienten am Tag zu verabreichen sind, die erste Dosis ein 1 zu d Isomerverhältnis von 1:3 hat oder nur d-Isomer enthält, und die spätere Dosis ein 1 zu d Isomerverhältnis größer als 1:1 hat oder nur l-Isomer enthält.

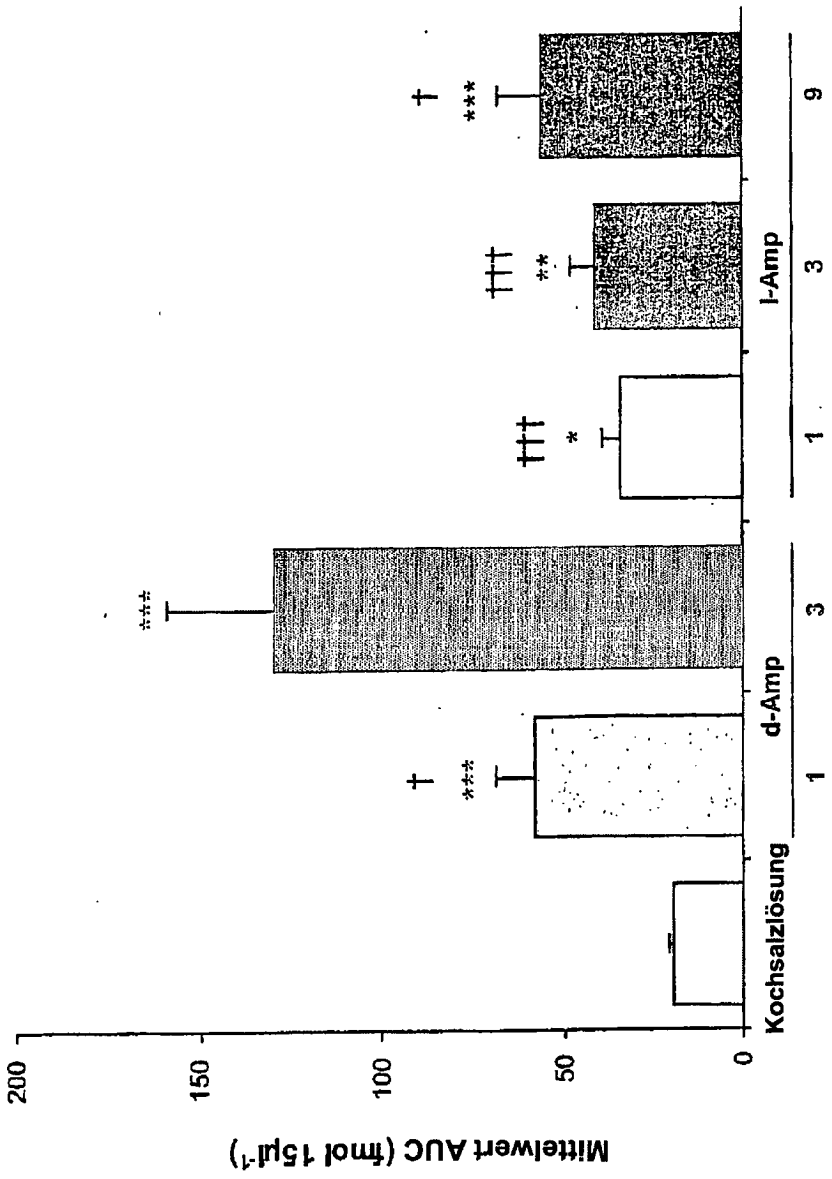
26. Pharmazeutische Zusammenstellung gemäß Anspruch 25 worin die zweite Dosis nur l-Isomer enthält.

27. Verwendung einer pharmazeutische Zusammenstellung nach Anspruch 1, zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von ADHD bei einem Patienten.

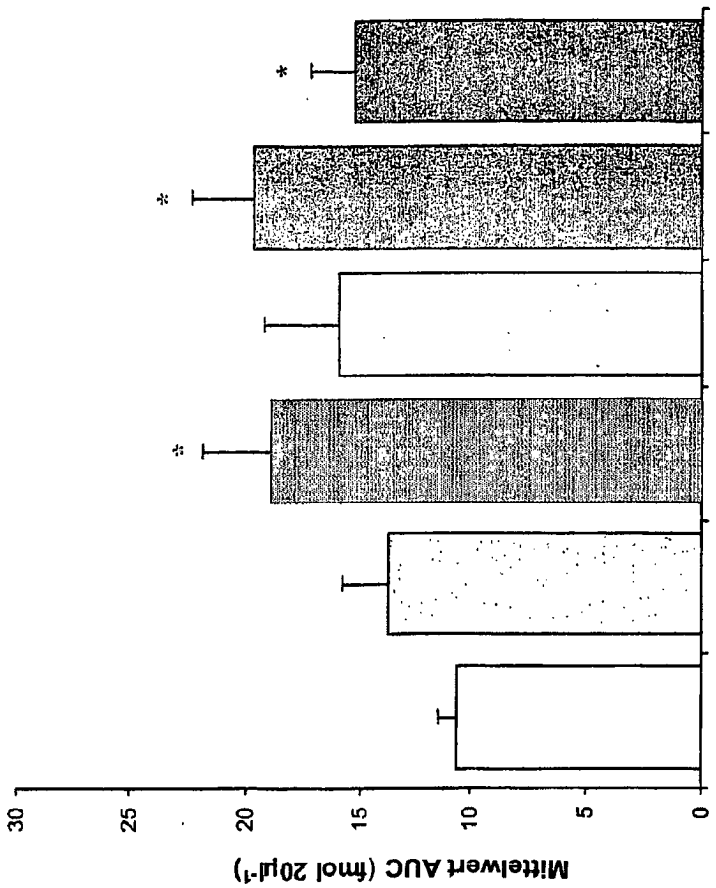
28. Verwendung einer pharmazeutische Zusammenstellung nach Anspruch 1, zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von ADHD bei einem Menschen, worin die Wirksamkeit der Behandlung der Unaufmerksamkeit bei einem menschlichen ADHD-Patienten später am Tag durch das l-Isomer so gut ist, wie eine Behandlung mit einer entsprechenden molaren Menge von d-Amphetamin und von weniger Nebenwirkungen durch Schlafstörungen und/oder der Verminderung der Nahrungsaufnahme begleitet ist.

Es folgen 16 Blatt Zeichnungen

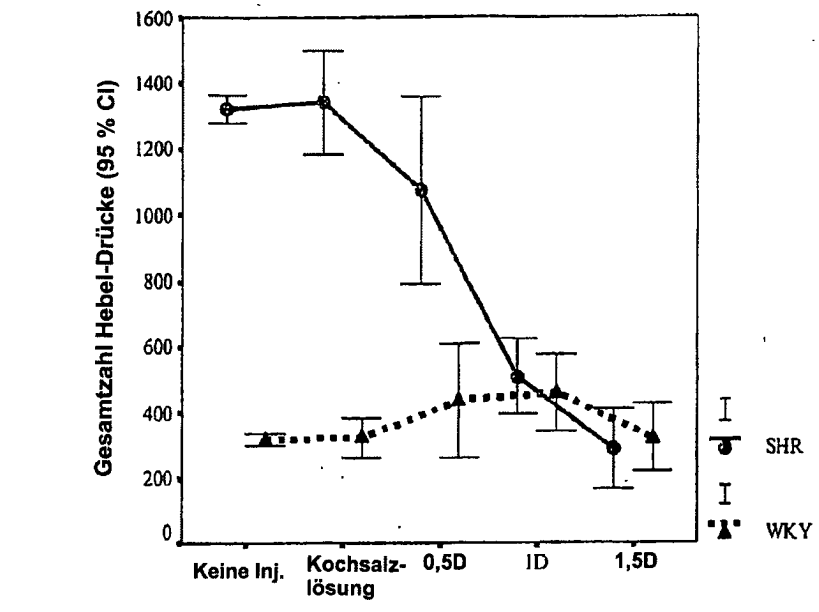
Anhängende Zeichnungen



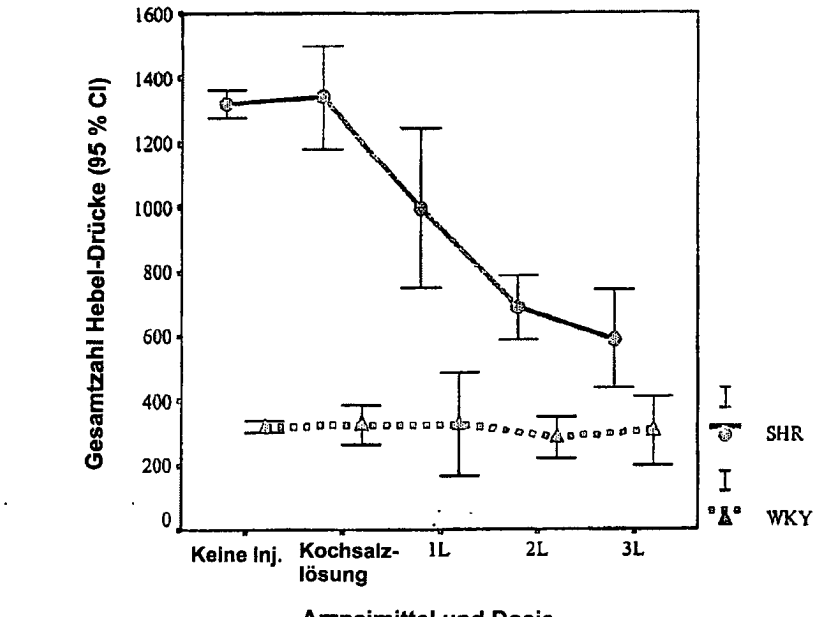
Figur 1: In vivo DA-Freisetzung aus dem Striatum unter Verwendung von Mikrodialyse Werte sind Mittelwerte ± S.E.M. (n=6-12).*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001 gegen mit Kochsalzlösung behandelte Gruppe, †P<0,05, †††P<0,001 gegen d-Amphetamingruppe (3 mg/kg i.p.)



Figur 2: In vivo NA-Freisetzung aus dem frontalen Kortex unter Verwendung von Mikrodialyse.
Werte sind Mittelwerte ± S.E.M. (n=6-16). *P<0,05, **P<0,01 gegen mit Kochsalzlösung behandelte Gruppe

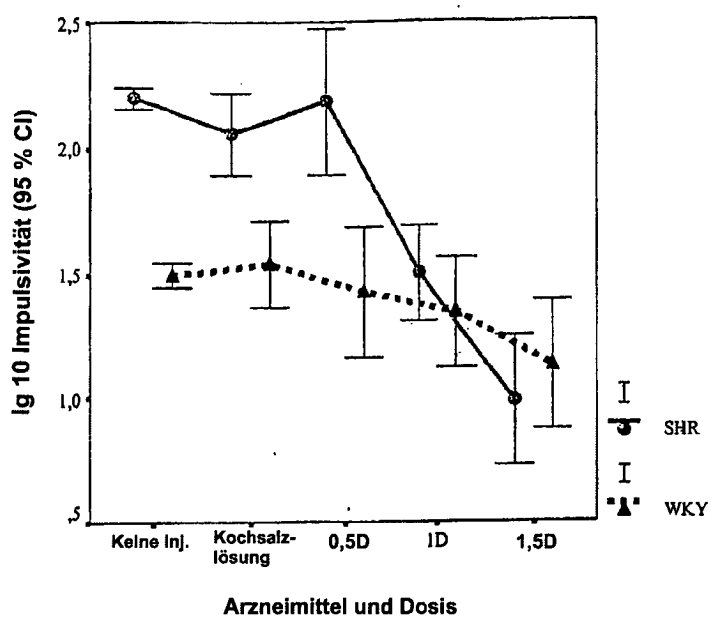


(a)

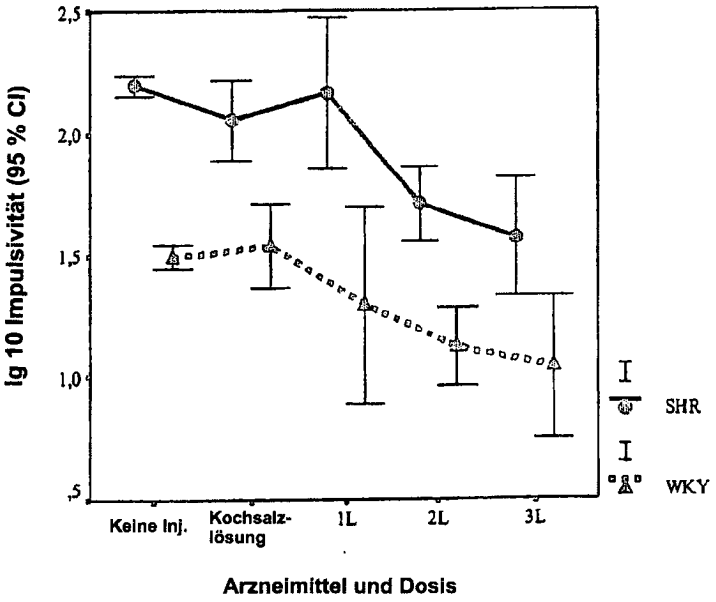


(b)

Figur 3. Effekte von d-Amphetamin (a) und l-Amphetamin (b) auf den allgemeinen Aktivitätsgrad. ± SEM.

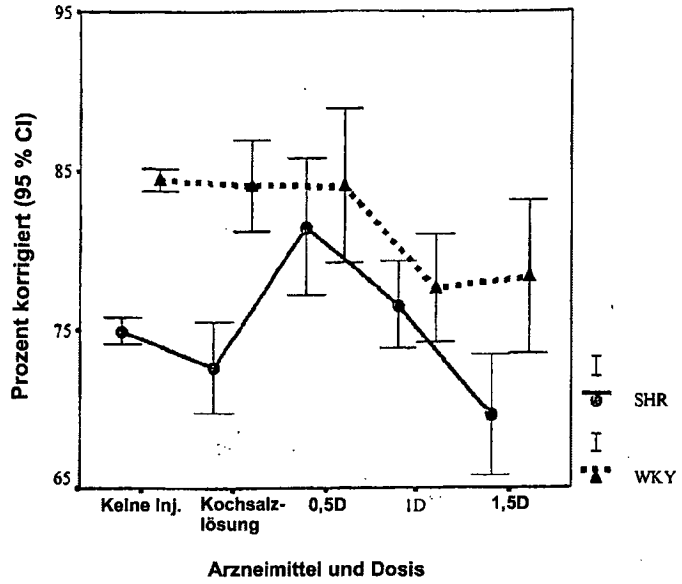


(a)

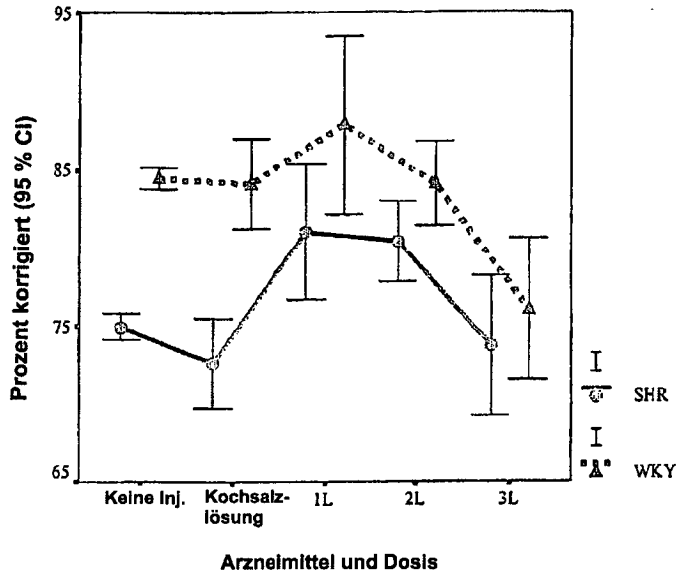


(b)

Figur 4. Effekte von d-Amphetamin (a) und l-Amphetamin (b) auf Impulsivität. ± SEM

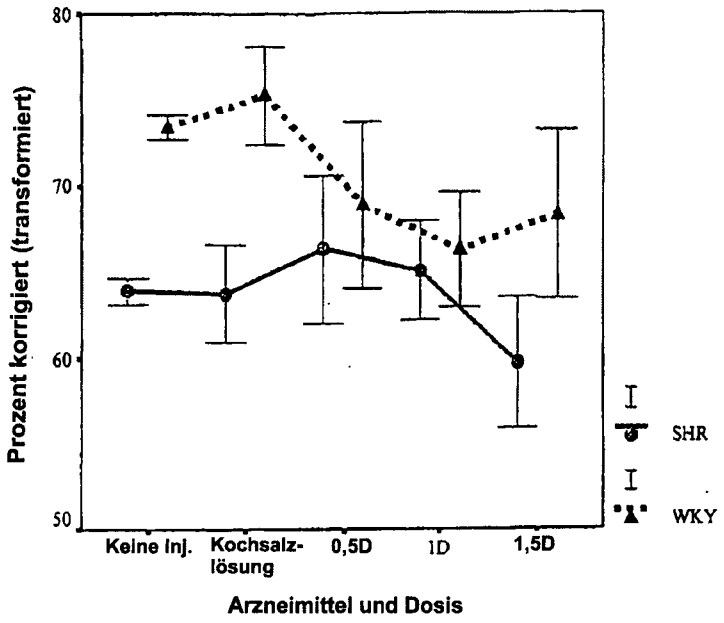


(a)

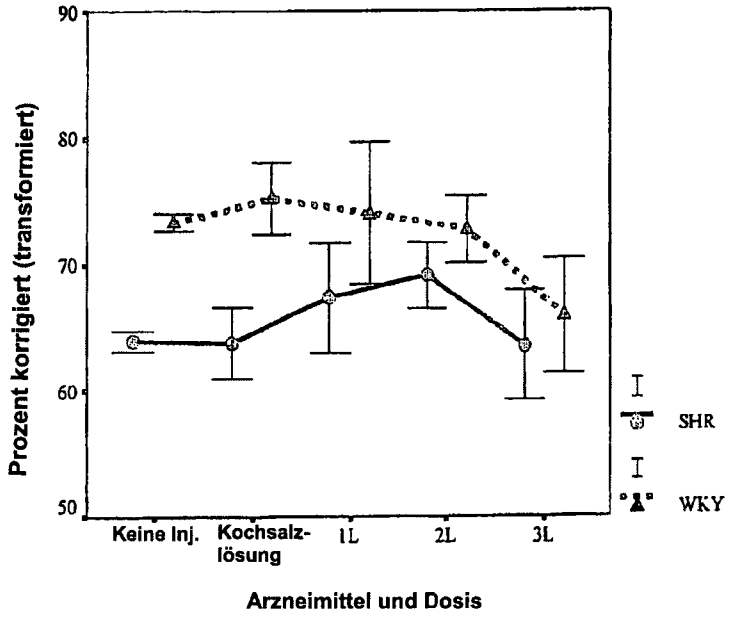


(b)

Figur 5. Effekte von d-Amphetamin (a) und l-Amphetamin (b) auf längerfristige Aufmerksamkeit ± SEM.

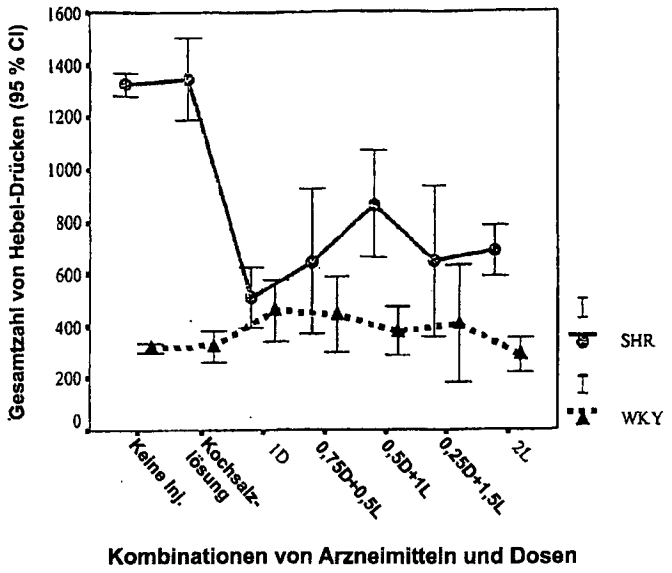


(a)

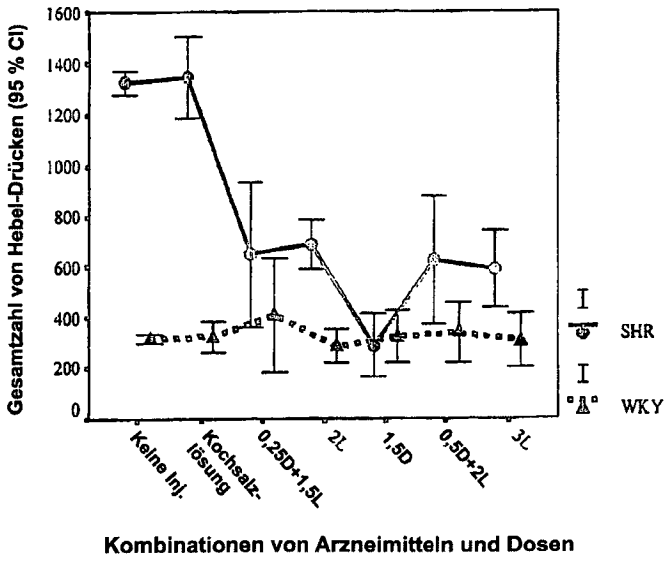


(b)

Figur 6. Effekte von d-Amphetamin (a) und l-Amphetamin (b) auf längerfristige Aufmerksamkeit im Anschluss an Transformation. ± SEM.

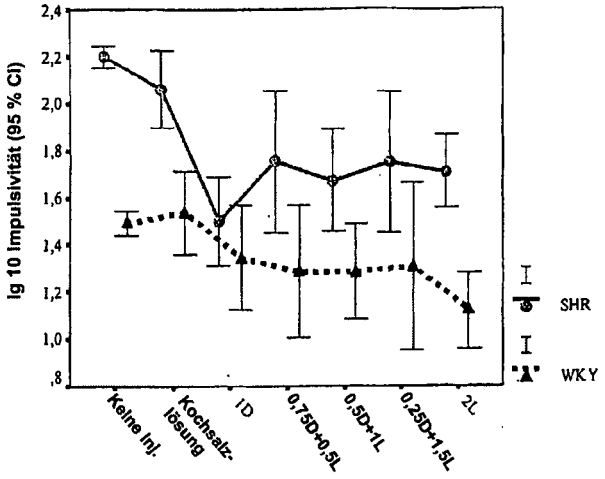


(a)

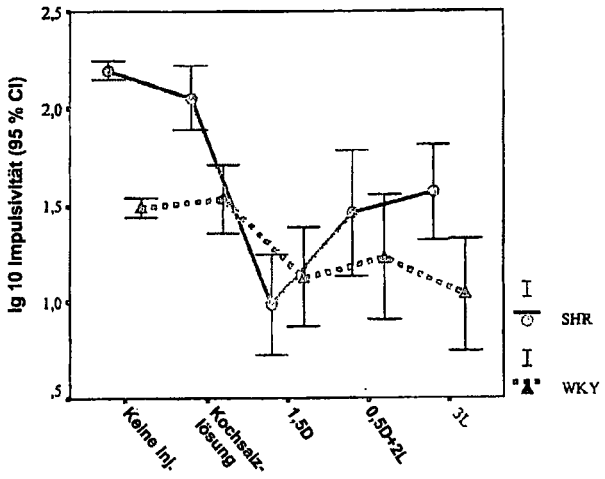


(b)

Figur 7. Effekte von d- und l-Amphetamin und von Kombinationen von d- und l-Amphetamin auf den allgemeinen Aktivitätsgrad. Niedrige Dosen (a) und höhere Dosen (b).

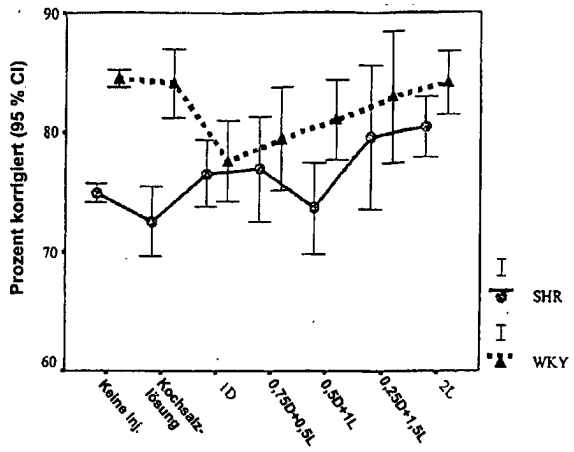


(a)

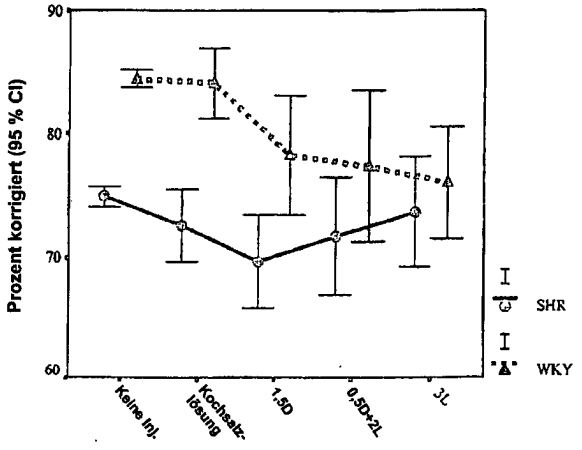


(b)

Figur 8. Effekte von d- und l-Amphetamin und Kombination von d- und l-Amphetamin auf Impulsivität. Niedrige Dosen (a) und höhere Dosen (b).

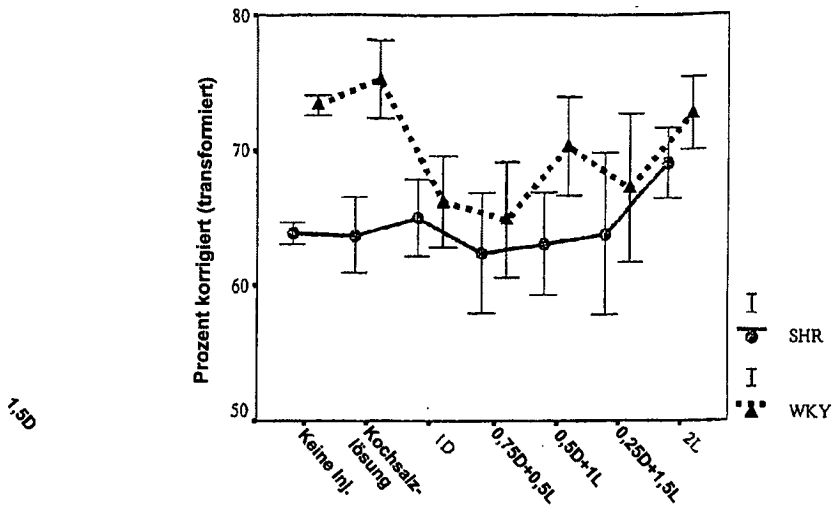


(a)

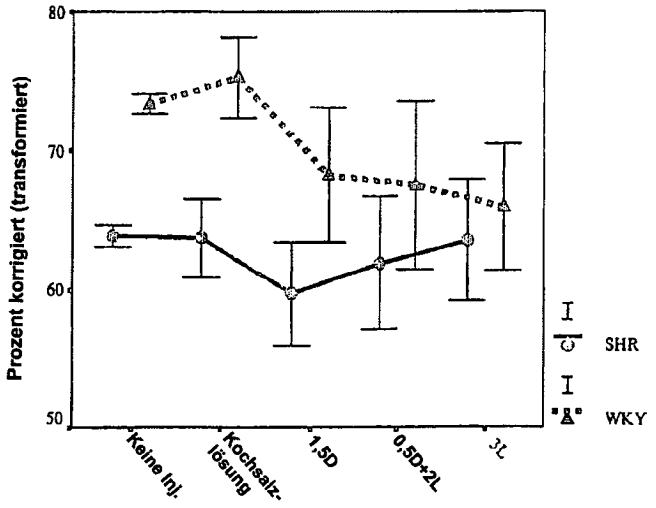


(b)

Figur 9.Effekte von d- und l-Amphetamin und Kombination von d- und l-Amphetamin auf längerfristige Aufmerksamkeit. Niedrige Dosen (a) und höhere Dosen (b).

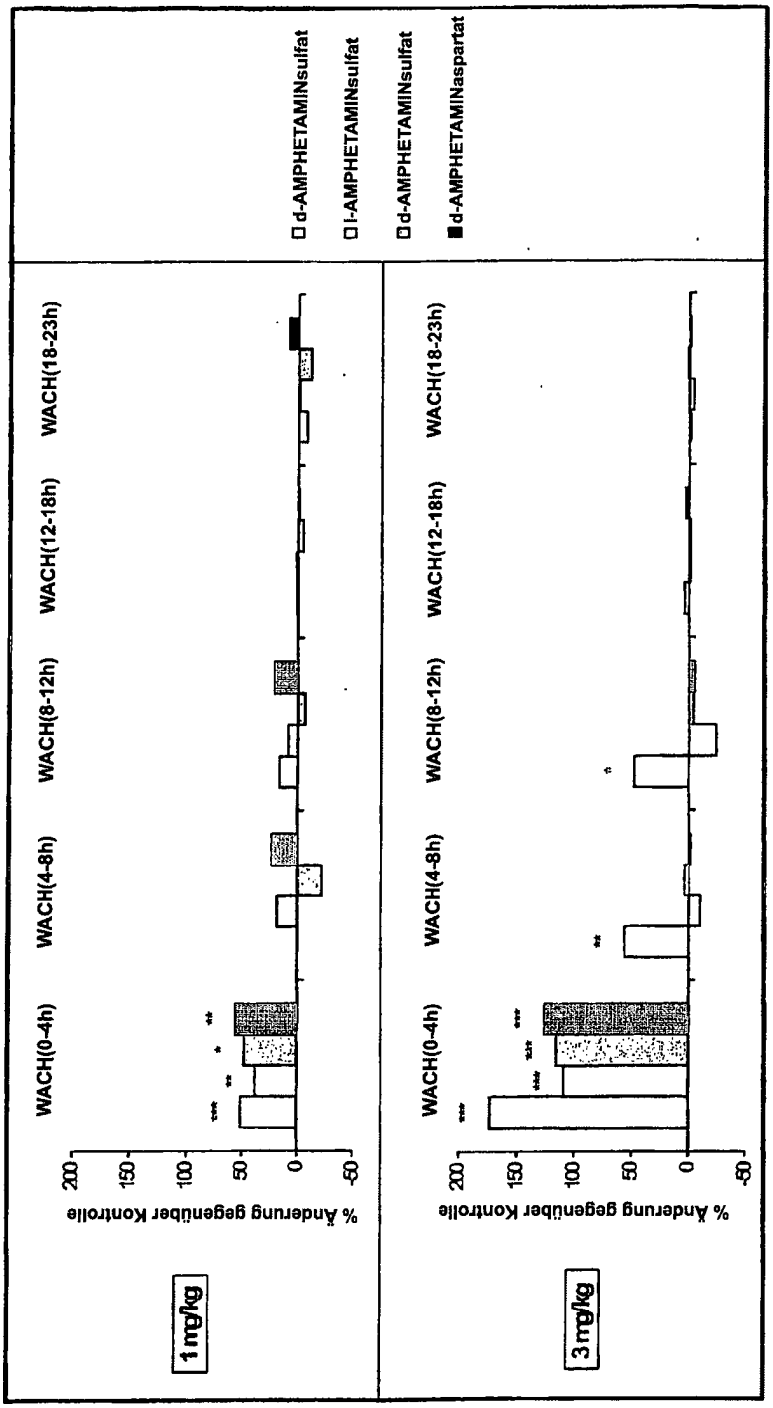


(a)

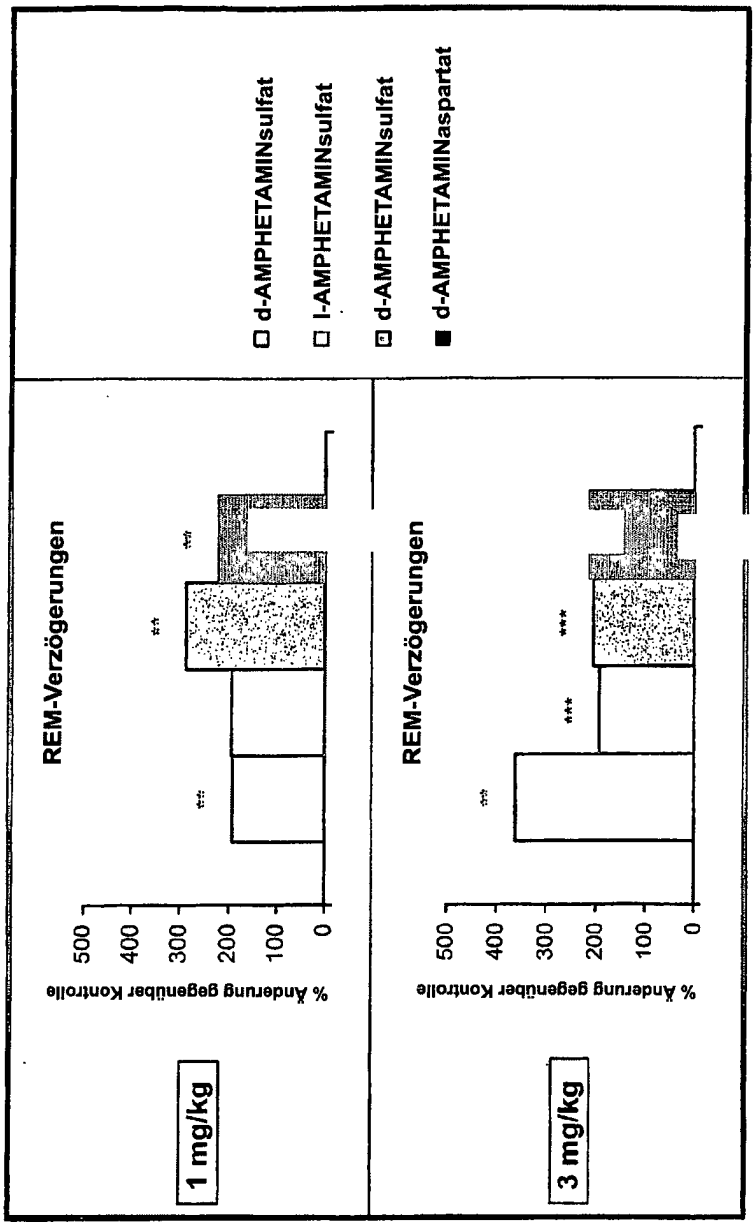


(b)

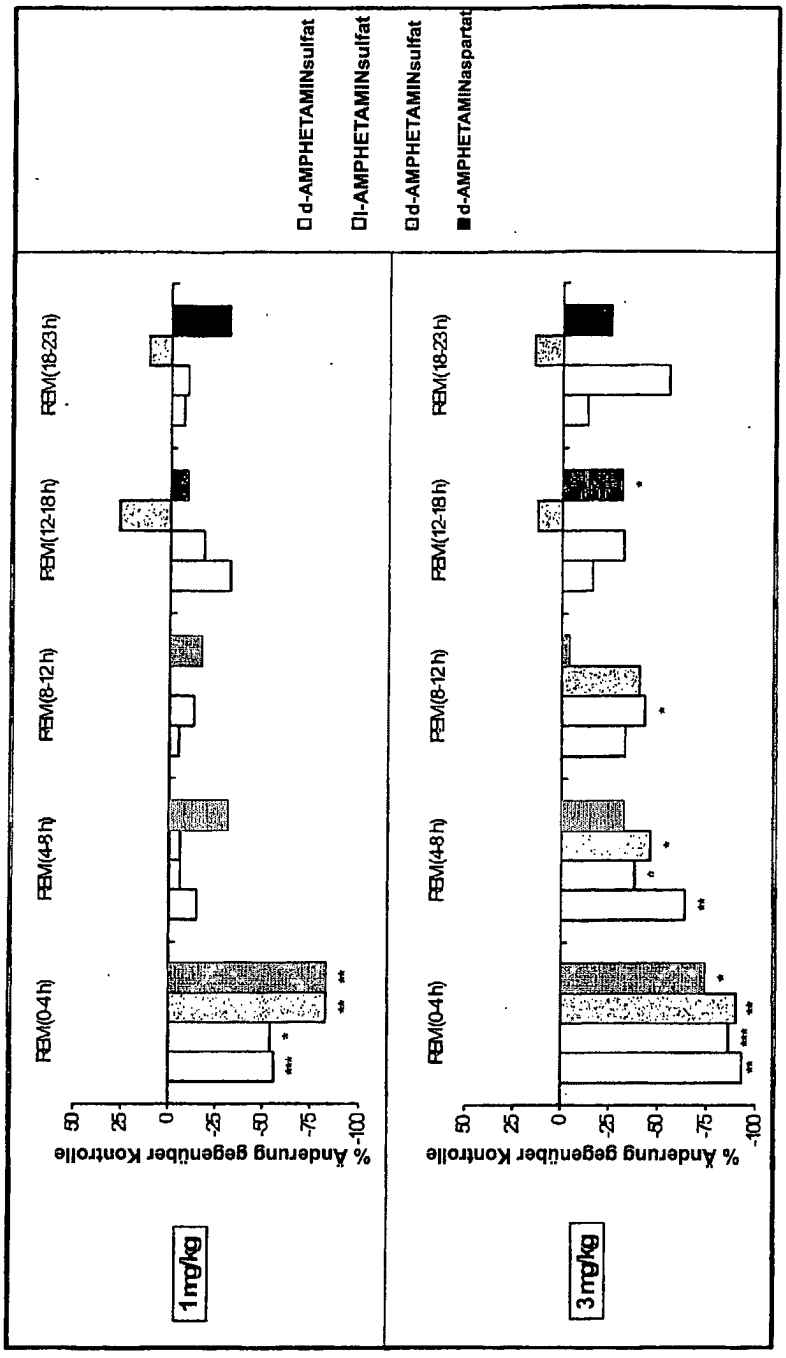
Figur 10. Effekte von d- und l-Amphetamin und Kombination von d- und l-Amphetamin auf längerfristige Aufmerksamkeit nach Transformation. Niedrige Dosen (a) und höhere Dosen (b).



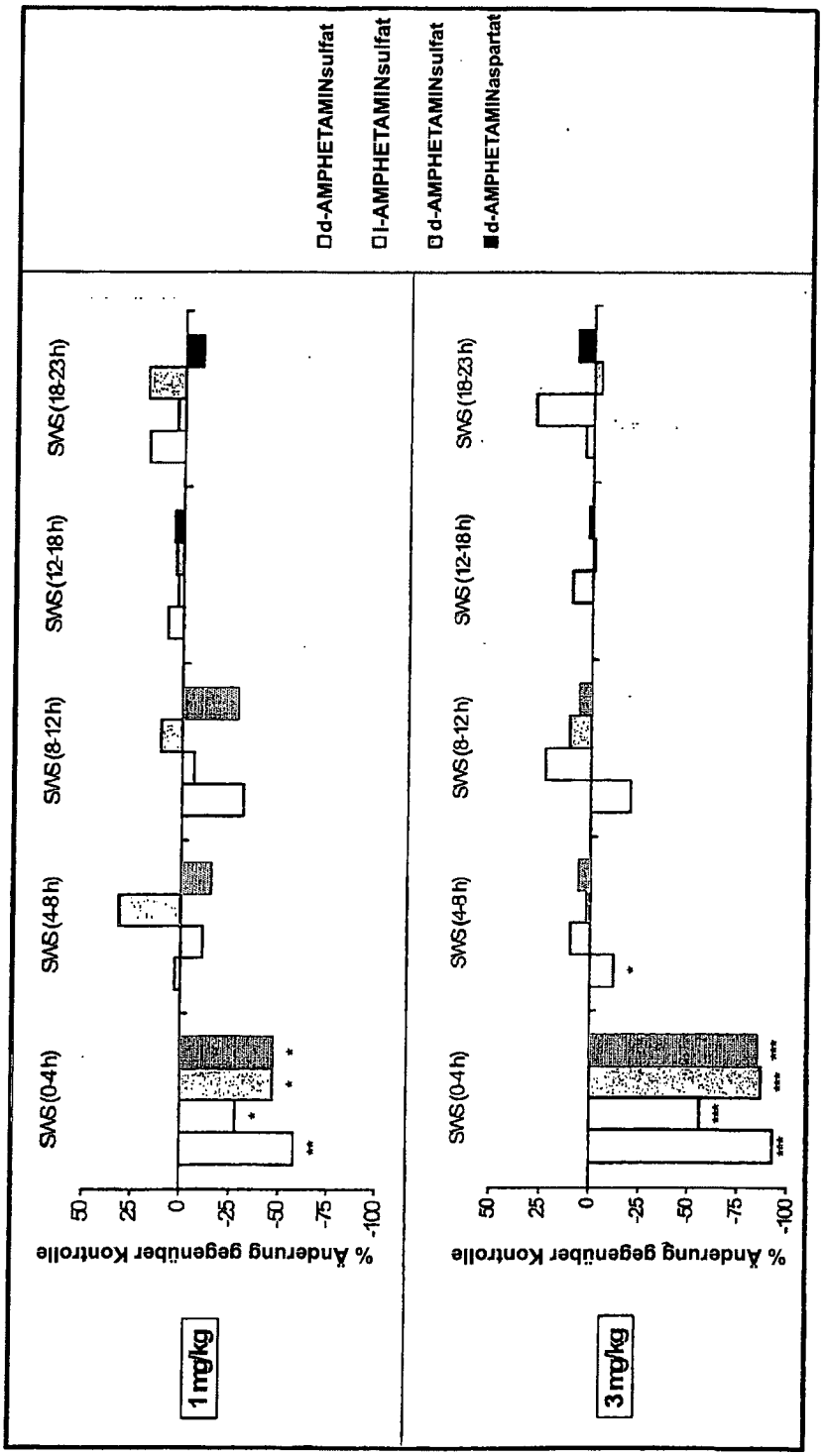
Figur 11. Effekte von Amphetaminen auf % Wachheit. Werte sind Mittelwerte ± S.E.M. (n=7). *P<0,05, **P<0,01, ***P0,001 Die Reihenfolge der Balken ist die gleiche wie die Reihenfolge der aufgeführten Salze.



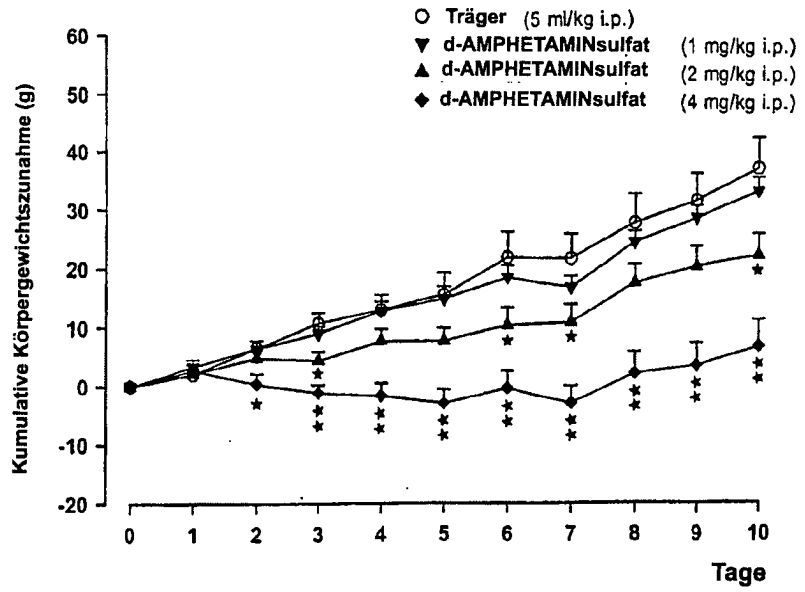
Figur 12. Effekte von Amphetaminen auf % Verzögerungen von paradoxem (REM) Schlaf. Werte sind Mittelwerte ±S.E.M. (n=7). *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001 Die Reihenfolge der Balken ist die gleiche wie die Reihenfolge der aufgeführten Salze.



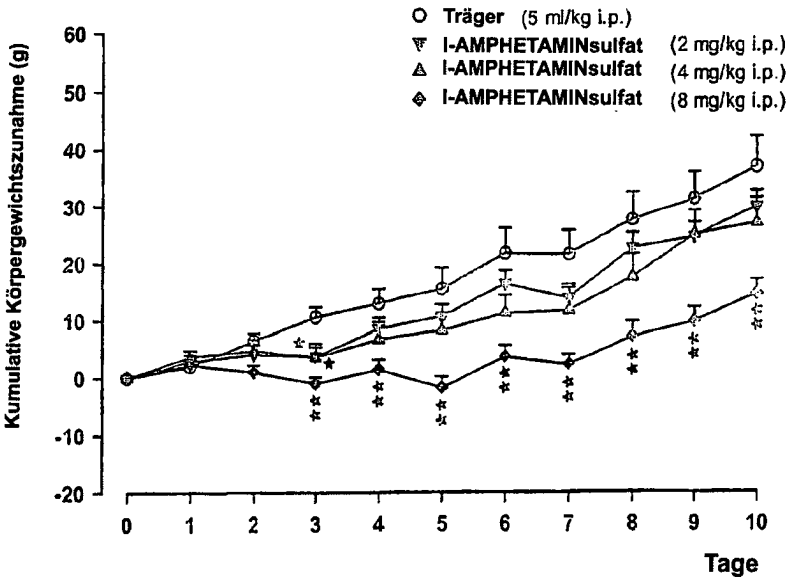
Figur 13. Effekte von Amphetaminen auf % paradoxen (REM) Schlaf. Werte sind Mittelwerte ± S.E.M. (n=7). *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001 Die Reihenfolge der Balken ist die gleiche wie die Reihenfolge der aufgeführten Salze.



Figur 14. Effekte von Amphetaminen auf % Verzögerungen von orthodoxem (SWS) Schlaf. Werte sind Mittelwerte ± S.E.M. (n=7). *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001 Die Reihenfolge der Balken ist die gleiche wie die Reihenfolge der aufgeführten Salze.

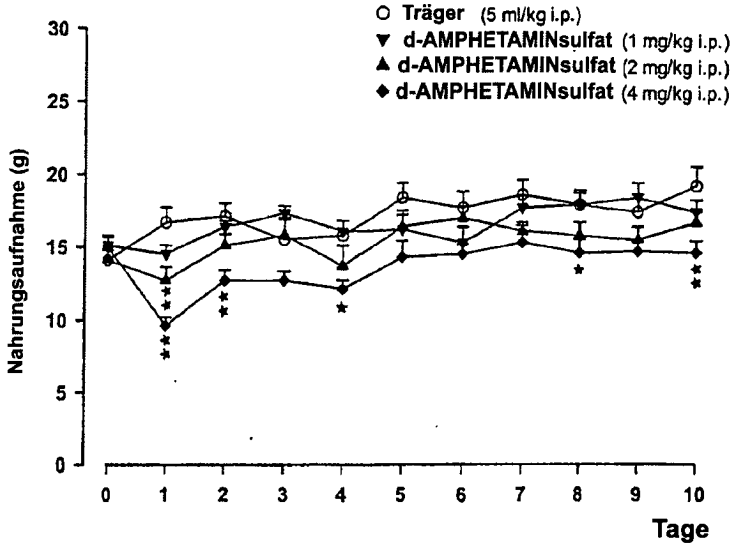


(a)

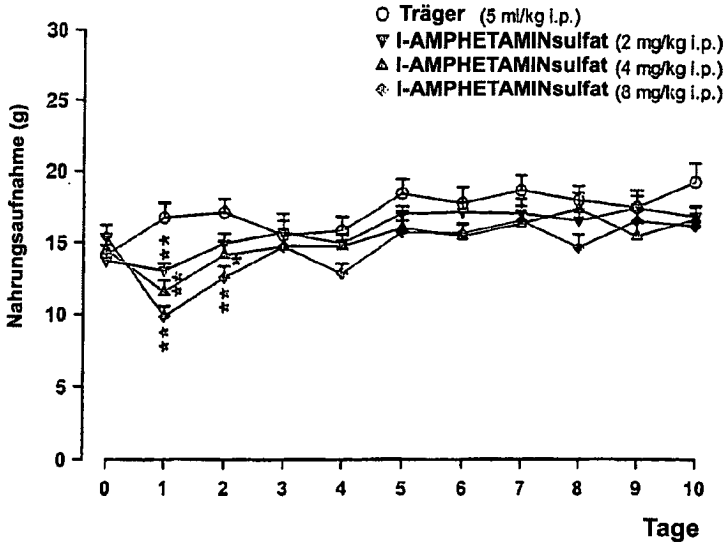


(b)

Figur 15. Effekte von d-Amphetamin (a) und l-Amphetamin (b) in einer Auswahl von Dosen auf Gewichtszunahme.
Die Werte sind Mittelwerte ±S.E.M. (n=10). *P<0,05, **P<0,01



(a)



(b)

Figur 16. Effekte von d-Amphetamin (a) und l-Amphetamin (b) in einer Auswahl von Dosen auf die Nahrungsaufnahme.
Die Werte sind Mittelwerte ±S.E.M. (n=10). *P<0,05, **P<0,01