

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 149/96

(51) Int.Cl.⁶ : **A61K 31/55**

(22) Anmeldetag: 26. 1.1996

(42) Beginn der Patentdauer: 15.12.1996

(45) Ausgabetag: 25. 7.1997

(56) Entgegenhaltungen:

EP 0236684A2 EP 0449247A2 US 5177070A US 5336675A
WO 94/16707A1 WO 94/16708A1 WO 95/27715A2

(73) Patentinhaber:

SANDCHEMIA LTD.
VALETTA (MT).

(54) **VERWENDUNG VON GALANTHAMIN ZUM HERSTELLEN VON ARZNEIMITTELN ZUR BEHANDLUNG VON TRISOMIE 21 ODER VERWANDTER TRISOMIE-SYNDROME**

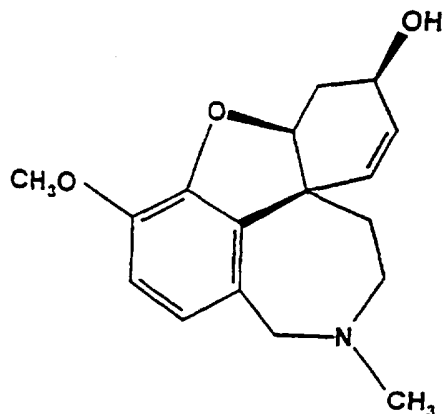
(57) Verwendung von Galanthamin oder eines Säureadditionssalzes desselben zum Herstellen eines Arzneimittels zur Behandlung von Trisomie 21 und verwandten Syndromen. Durch Verabreichen des Arzneimittels werden die Patienten in ihrem Funktionsstatus verbessert.

AT 402 691 B

Die Erfindung betrifft die neue Verwendung von Galanthamin oder eines Analogons oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes hievon zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung des Langdon-Down Syndroms (Mongolismus, Trisomie 21).

Das Down-Syndrom ist auf eine Verdreifachung des Chromosoms Nr. 21 zurückzuführen, d.h. die Patienten haben einen Satz von 47 statt 46 Chromosomen, was zytologisch relativ einfach nachzuweisen ist. Trisomie 21 ist mit mittelgradiger bis schwerer geistiger Behinderung und einer Reihe körperlicher Dismorphiezeichen verbunden. Eine ursächliche Therapie ist derzeit nicht möglich. Die bestehenden Behinderungen lassen sich durch gezielte therapeutische Maßnahmen beeinflussen, jedoch bleibt eine Hilfsbedürftigkeit in der Regel bestehen.

Die Säureadditionssalze von Galanthamin, das die chemische Strukturformel



hat, sind seit vielen Jahren als pharmazeutische Wirkstoffe mit inhibitorischer Wirkung auf das synaptische Enzym Acetylcholinesterase bekannt. Galanthamin wird daher bei Lähmungserscheinungen im Gefolge von Poliomyelitis und bei verschiedenen Erkrankungen des Nervensystems pharmakologisch angewandt.

Galanthamin und einige seiner Derivate werden auch bei der symptomatischen Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit und verwandter Demenzzustände eingesetzt.

Galanthamin ist chemisch gesehen ein Alkaloid der Morphingruppe, das aus Schneeglöckchen (*Galanthus woronowii*, *G. nivalis* usw.) und anderen Amaryllidaceen gewonnen werden kann.

Neben der Gewinnung von Galanthamin aus pflanzlichen Quellen sind in neuerer Zeit auch chemische Syntheseverfahren für Galanthamin und dessen Analoga einschließlich ihrer Säureadditionssalze vorgeschlagen worden, wobei auf die WO 95/27715 A2 (= US 5 428 159 A) und die WO 96/12692 A verwiesen sei.

Die Verwendung von Galanthamin zum Herstellen eines Medikaments für die Behandlung der Alzheimer - Krankheit und verwandter Demenzen ist aus der EP 236 684 A2 bekannt.

Wie erwähnt, gibt es derzeit keine wirksamen Mittel zur Verbesserung der ursächlichen Behinderung von Menschen mit Trisomie 21. Medikamentöse Interventionen beschränken sich auf Gabe von Wachstumshormonen (Somatotropin), anabolisch wirkenden Steroiden (z.B. Oxandrolon), Serotonin, sowie hoch dosierten Vitaminen und Mineralstoffen.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Arzneimittel zur Verfügung zu stellen, mit der die an Trisomie 21 und verwandten Syndromen leidende, insbesondere jugendliche, Patienten in ihrem Funktionsstatus verbessert werden können.

Erfindungsgemäß wird dies durch ein Galanthamin, oder ein Säureadditionssalz desselben enthaltendes Arzneimittel erreicht.

Die Erfindung betrifft daher die Verwendung von Galanthamin oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes hievon zum Herstellen eines Medikamentes für die Behandlung von Trisomie 21 und verwandter Syndrome.

Durch Verabreichung von Galanthamin oder ein Säureadditionssalz desselben enthaltenden Arzneimitteln werden Mongoloide wesentlich aktiviert. Die kognitive Leistung und Lernfähigkeit dieser Patienten steigt stark an, sodaß verbesserte Zugänglichkeit für Lerntherapie usw. gegeben ist. Für den Patienten erhöhen sich somit die Chancen für eine verstärkte Integration in die Gesellschaft erheblich, da nicht nur die nötigen sozialen Aktivitäten deutlich besser beherrscht, sondern auch eine wesentlich bessere Informationsverarbeitung und Gedächtnisleistung erbracht werden.

Bisher ist man davon ausgegangen, daß bei intensiver Behandlung und Betreuung von an Trisomie 21 leidenden Patienten (Mongoloiden) ein beschränkter, zum Aufwand meist nicht direkt proportionaler Lernerfolg erzielt werden kann. Eine Behandlung des Down-Patienten mit einem erfindungsgemäß erzielten Galanthamin enthaltenden Arzneimittel kann jedoch den Lernerfolg ganz erheblich erhöhen.

5 Es war nicht vorherzusehen, daß durch Verabreichung eines Galanthamin enthaltenden Arzneimittels die Möglichkeiten und der Erfolg der Behandlung mongoloider Patienten, insbesondere Jugendlicher so stark verbessert wird, daß eine bisher unvorstellbare Verbesserung der Gehirnleistung dieser Menschen erzielt wird.

10 Galanthamin oder ein Säureadditionssalz desselben kann in jeder geeigneten chemischen oder physikalischen Form verabreicht werden. Beispielsweise kann es als das Hydrobromid, Hydrochlorid, Methylsulfat oder Methiodid verabreicht werden.

Galanthamin oder seine pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze können einem an Trisomie 21 leidenden Patienten oral oder durch subkutane oder intravenöse Injektion oder intracerebroventrikulär mittels eines implantierten Behälters verabreicht werden.

15 Es kann notwendig sein, mit niedrigeren Dosen zu beginnen, als sie letztlich wirksam sind.

Typische Dosierungsraten bei Verabreichung von Galanthamin bzw. von dessen Säureadditionssalzen hängen von der Natur der verwendeten Verbindung und vom Zustand des Patienten ab. So liegen zur Behandlung mit Galanthamin selbst oder mit Galanthaminhydrobromid typische Dosierungsraten im Bereich von 0,2 bis 1,0 mg pro Tag und Kilogramm Körpermasse in Abhängigkeit vom Alter, physischem Zustand und sonstiger Medikation des Patienten.

20 Ambulante Versuche an adoleszenten Langdon-Down - Patienten, deren intellektuelles und soziales Entwicklungsalter in etwa dem eines Volksschülers entsprach, führten bei oraler Gabe von Galanthaminhydrobromid bei unveränderter sonstiger Medikation und Behandlung zu signifikanten Verbesserungen in folgenden Bereichen: Alltagspraktische Fähigkeiten (insbes. Eß- und Hygieneverhalten), kognitive Leistung, sowie Aufgeschlossenheit und Lenkbarkeit durch Eltern und Therapeuten.

25 Die folgenden spezifischen Formulierungen können bei der Behandlung von Trisomie 21 Anwendung finden:

Tabletten oder Kapseln enthaltend 5 oder 10 mg Galanthamin Parenterale Lösung enthaltend 1 mg/ml Galanthamin.

30 Flüssige Formulierung zur oralen Verabreichung, in einer Konzentration von 1 oder 5 mg/ml Galanthamin/ml.

Patentansprüche

35 1. Verwendung von Galanthamin oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes hievon zum Herstellen eines Arzneimittels für die Behandlung von Trisomie 21 oder verwandter Trisomie-Syndrome.

40 2. Verwendung von Galanthaminhydrobromid zum Herstellen eines Arzneimittels für die Behandlung von Trisomie 21 oder verwandter Trisomie-Syndrome.

45

50

55