



(19)
 Bundesrepublik Deutschland
 Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 103 34 188 B4** 2007.07.05

(12)

Patentschrift

(21) Aktenzeichen: **103 34 188.9**
 (22) Anmeldetag: **26.07.2003**
 (43) Offenlegungstag: **03.03.2005**
 (45) Veröffentlichungstag
 der Patenterteilung: **05.07.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/381** (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

Innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Patenterteilung kann nach § 59 Patentgesetz gegen das Patent Einspruch erhoben werden. Der Einspruch ist schriftlich zu erklären und zu begründen. Innerhalb der Einspruchsfrist ist eine Einspruchsgebühr in Höhe von 200 Euro zu entrichten (§ 6 Patentkostengesetz in Verbindung mit der Anlage zu § 2 Abs. 2 Patentkostengesetz).

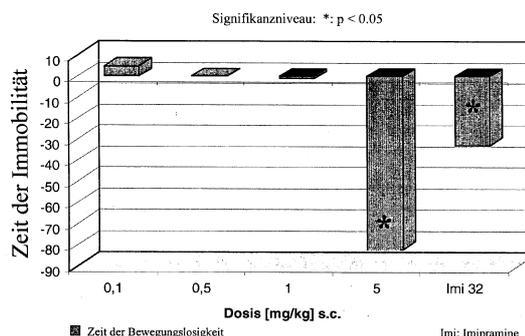
(73) Patentinhaber:
Schwarz Pharma AG, 40789 Monheim, DE

(72) Erfinder:
**Scheller, Dieter, 41470 Neuss, DE; Breidenbach,
 Alexander, 79576 Weil am Rhein, DE; Selve,
 Norma, 53842 Troisdorf, DE**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
 gezogene Druckschriften:
US 55 45 755 A
US 52 98 513 A
US 45 64 628 A
US 43 20 148 A
US 03 26 830 A1

(54) Bezeichnung: **Verwendung von Rotigotin zur Behandlung von Depressionen**

(57) Hauptanspruch: Verwendung von Rotigotin [(-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol] sowie seiner Prodrugs und physiologisch akzeptablen Salze zur Behandlung von Depressionen.



Beschreibung

[0001] Nach Schätzungen der WHO wird die Depression bis 2020 die zweithäufigste Ursache für erkrankungsbedingte Behinderung sein (Murray, Lancet 349 (1997) 1498). Die Effizienz gegenwärtiger pharmakologischer Behandlungen ist aus verschiedenen Gründen, z.B. wegen spätem Wirkeintritt, Nebenwirkungen oder fehlender Wirksamkeit der Arzneimittel begrenzt. Aufgrund der Häufigkeit und Dauer dieser Erkrankung und der Rezidivneigung besteht ein großer Bedarf an neuen, innovativen Antidepressiva.

[0002] Bisher werden als Antidepressiva vorwiegend Amin-Wiederaufnahmehemmer oder Monoaminoxidase-Inhibitoren eingesetzt (Goodman & Gilman's, The pharmacological basis of therapeutics, 9th Edition). In jüngster Zeit wird als vielversprechendes Therapiekonzept die Verwendung von Wirkstoffen diskutiert, die sowohl serotonerge (5HT1) als auch adrenerge Rezeptoren ($\alpha 2$) beeinflussen (Westenberg, J. Clin. Psychiatry 60, Suppl. 17, 1999, 4; Schatzberg, Human Psychopharmacology 17, 2002, S. 17). Ein Beispiel für einen Wirkstoff mit solch einem dualen Wirkprinzip ist das Mirtazapin (Gorman, J. Clin. Psychiatry 60, Suppl. 17, 1999, 9).

[0003] Von Wirkstoffen mit dualen Wirkprinzip wird ein rascherer Wirkeintritt und eine überlegene Wirksamkeit im Vergleich mit klassischen Antidepressiva erwartet, da die hohe Selektivität der Wirkstoffe und das damit verbundene günstige Nebenwirkungsprofil eine rasche Einstellung des Patienten auf die individuelle Erhaltungsdosis erlaubt (Deakin, Int. Clin. Psychopharmacology 17, Suppl. 1, 2002, S. 13).

[0004] Neuerlich wurde auch den Dopamin-Agonisten Pramipexol und Ropinirol eine antidepressive Wirksamkeit zugeschrieben und diese Wirkung in klinischen Studien belegt (Ostow, M., Am J Psychiatry. 2002 Feb; 159(2):320-1). Dabei ist jedoch noch unklar, welchen Beitrag der Dopamin-Agonismus und welchen Beitrag mögliche andere Wirkungen der untersuchten Dopamin-Agonisten leisten, da diese substanzspezifisch auch andere Neurotransmittersysteme beeinflussen.

[0005] Es wurde nun überraschend gefunden, dass das als Dopamin-Agonist beschriebene Rotigotin (Metman, Clinical Neuropharmacol. 24, 2001, 163) sowohl an $\alpha 2$ -Rezeptoren als auch an den 5HT1A-Rezeptor bindet. Während Rotigotin an $\alpha 2$ -Rezeptoren partiell antagonistisch wirkt, zeigt es an 5HT1-Rezeptoren überwiegend agonistische Aktivität.

[0006] Mit diesem Profil, insbesondere im Hinblick auf die überraschende agonistische 5HT1A-Aktivität, ist Rotigotin [(-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[pro-

pyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol] ein Kandidat zur Verwendung als Antidepressivum.

[0007] In zwei verschiedenen, validierten Tiermodellen wurde die Eignung von Rotigotin als Antidepressivum demonstriert.

[0008] Der „forced swim test“ ist ein Tiermodell bei denen depressive Episoden durch akuten Stress ausgelöst werden. Dabei werden Ratten in einem begrenzten Raum zum Schwimmen gezwungen. Nach initialen Selbstrettungsversuchen, in denen die Tiere die Ausweglosigkeit erfassen, verfallen sie in Bewegungslosigkeit. Bei einer Wiederholung des Versuchs verharren die Tiere in Bewegungslosigkeit. Bei Vorbehandlung mit Antidepressiva wird die Zeit der Bewegungslosigkeit verkürzt, die Tiere beginnen wieder mit Such- und Fluchtbewegungen (Porsolt, Biomedicine 30, 1979, 139).

[0009] Im „learned helplessness test“ werden Ratten chronisch unkontrollierbarem Stress ausgesetzt. Dies bewirkt bei den Tieren eine verschlechterte Lernfähigkeit. Nach Gabe von Antidepressiva normalisiert sich die Lernfähigkeit wieder (Sherman, Pharmacology Biochemistry & Behavior 16, 1982, 449).

[0010] In beiden Tests zeigte subkutan gegebenes Rotigotin überraschenderweise eine signifikante antidepressive Wirkung.

[0011] [Abb. 1](#) zeigt, dass Rotigotin im „forced swim test“ dosisabhängig zu einer deutlichen Reduktion der Immobilitätszeit führt.

[0012] [Abb. 2](#) zeigt, dass mit Rotigotin behandelte Tiere im „learned helplessness test“ dosisabhängig ein normalisiertes Lernverhalten (NHC) gegenüber der Kontrollgruppe (HC) zeigen.

[0013] Aus den präklinischen Daten ergibt sich die Schlussfolgerung, dass mit Rotigotin, seinen biologisch aktiven Metaboliten sowie den entsprechenden Prodrugs und Salzen neue wirksame Arzneimittel einer für diese Indikation neuen Stoffklasse zur Behandlung von Depressionen zur Verfügung gestellt werden konnten.

[0014] Ein Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung von Rotigotin, seiner Prodrugs und Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen.

[0015] Der Begriff „Behandlung“ umfasst in dieser Patentanmeldung sowohl die Behandlung bestehender Depressionen als auch die vorbeugende Behandlung (Prophylaxe) von Depressionen, z.B. von rezidivierenden depressiven Phasen.

[0016] Depressive Störungen werden zum besse-

ren Verständnis und zur Erzielung einer optimalen individuellen Therapie in Unterformen unterteilt, wobei die Übergänge der verschiedenen Unterformen oft fließend sind. Die Klassifizierung der Depression erfolgt – traditionell – nach ihren vermeintlichen Ursachen oder – neuerdings – nach ihren Symptomen (siehe hierzu ICD-10 "International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems" der WHO).

[0017] Unter dem Begriff „Depression“ werden in dieser Patentanmeldung sowohl die verschiedenen, unten genannten traditionellen Unterformen der Depression verstanden, als auch die im ICD-10 unter dem Begriff „affektiven Störungen“ subsumierten Störungen, die mit depressiven Episoden einhergehen, insbesondere depressive Episoden, rezidivierende depressive Störungen, depressive Phasen bei bipolaren affektiven Störungen sowie Angststörungen, Anpassungsstörungen und hirnorganische Erkrankungen, die jeweils mit depressiven Symptomen einhergehen. Entsprechende Störungen sind beispielsweise in den ICD-10 Klassifikationen (Version 2.0, November 2000) F31, F32, F33, F41, F43, F45 und F06 aufgeführt.

[0018] Bei der traditionellen Unterteilung der Depression nach Ursachen werden üblicherweise 4 Hauptklassen unterschieden:

I. Endogene Depressionen

[0019] Bei endogener Depression lassen sich keine ohne weiteres erkennbaren äußeren Ursachen als Auslöser der Depression identifizieren. Auslöser sind wahrscheinlich Störungen des Neurotransmittersystems des Gehirns. Typisch für endogene Depressionen ist der phasenhafte Verlauf, wobei die depressiven Episoden wiederholt auftreten können. Endogene Depressionen werden in der Regel unterteilt in

- unipolare Depressionen („major depression“), bei der nur depressive Phasen auftreten
- bipolare Depressionen („manisch-depressive Störungen“), bei denen depressive Episoden mit manischen Phasen wechseln.

II. Somatogene Depressionen

[0020] Ursache dieser Depressionen sind körperlich-organische Störungen. Im Allgemeinen werden somatogene Depressionen unterteilt in

- organische Depressionen, die auf einer Erkrankung oder Verletzung des Gehirns beruhen. Solche Erkrankungen oder Verletzungen, die häufig mit einem veränderten Hirnstoffwechsel einhergehen, sind z.B. Hirntumore, Morbus Parkinson, Migräne, Epilepsie, Hirnlähmung, Hirnarteriosklerose, Hirntraumen, Hirnhautentzündung, Schlaganfall und Demenzen, wie z.B. die Alzheimersche Erkrankung;

- symptomatische Depression, die oft als Folge oder Begleiterscheinung einer Krankheit auftritt, die die Hirnfunktion nur indirekt beeinflusst. Dies kann z.B. eine Kreislauferkrankung, Hypothyreose oder eine andere Hormonstörung, Infektionskrankheit, Krebs oder Lebererkrankung sein;
- pharmakogene Depression, z.B. bei Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenmissbrauch.

III. Psychogene Depressionen

[0021] Diese sind oft Überreaktionen auf ein oder mehrere traumatische Erlebnisse. Die Unterteilung erfolgt häufig in Erschöpfungs-Depression, neurotische Depression und reaktive Depression auf Grund aktueller Konflikte oder Ereignisse.

IV. Depressionen in besonderen Lebenslagen

[0022] Beispiele sind Wochenbett-Depressionen, Alters-Depressionen, Depressionen im Kindesalter, saisonale Depressionen sowie Pubertätsdepressionen.

[0023] Rotigotin sowie dessen Prodrugs und Salze sind grundsätzlich für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung der verschiedenen, oben genannten Depressionsformen bzw. zur Behandlung von affektiven Störungen, insbesondere von depressiven Episoden, rezidivierenden depressiven Störungen und von depressiven Phasen bei bipolaren affektiven Störungen, entsprechend der ICD-10 geeignet.

[0024] Erfindungsgemäß wird Rotigotin bevorzugt zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung depressiver Episoden und schwerer rezidivierender depressiver Störungen verwendet, wie sie beispielsweise bei der endogenen, unipolaren Depression („major depression“) auftreten.

[0025] Als Ursachen für endogene, unipolare Depressionen werden Stoffwechselstörungen der Gehirnzellen, d.h. Noradrenalin- oder Serotoninmangel und/oder eine genetische Prädisposition angesehen.

[0026] Unter dem Begriff „major depression“ wird in dieser Patentanmeldung insbesondere eine Störung bezeichnet, wie im amerikanischen Diagnose-Manual „The Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders – 4th Edition“ (American Psychiatric Association, 1994; „DSM IV“) beschrieben.

[0027] Rotigotin [(-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol] und seine Prodrugs und Salze sind auch besonders geeignet zur Herstellung von Antidepressiva zur Behandlung depressiver Episoden bei manisch-depressiven Patienten. Diese depressiven Phasen bei bipolaren Störungen werden in dieser Patentanmeldung unter dem Begriff „Depressionen“ subsumiert.

[0028] Ferner wird Rotigotin bevorzugt zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung „organischer“ Depressionen verwendet, wie weiter oben beschrieben. Organische Depressionen treten beispielsweise häufig bei Parkinson-Erkrankungen, bzw. bei cerebrovaskulären Erkrankungen und bei dementiellen Störungen auf.

[0029] Unter „Prodrugs“ von Rotigotin werden in dieser Patentanmeldung insbesondere Verbindungen verstanden, die im menschlichen Körper, insbesondere im Plasma oder beim Durchtritt durch Haut oder Schleimhaut in therapeutisch effektiver Menge zu Rotigotin gespalten, umgesetzt oder metabolisiert werden.

[0030] Beispiele für Prodrugs sind Ester, insbesondere Alkylester von Rotigotin, die im Körper zu Rotigotin gespalten werden. Andere Beispiele für Prodrugs sind Carbamate oder Amide.

[0031] Die grundsätzliche Eignung eines Rotigotin-Derivats als Prodrug kann bestimmt werden, indem die jeweilige Verbindung unter definierten Bedingungen mit einer Enzymmischung, einem Zellhomogenisat oder einer enzymhaltigen Zellfraktion inkubiert wird und das entstehende Rotigotin gemessen wird. Eine geeignete Enzymmischung ist beispielsweise enthalten in der S 9-Leberpräparation der Firma Gentest, Woburn, MA, USA.

[0032] In-vivo sollte ein Prodrug soviel Rotigotin freisetzen, dass eine therapeutisch effektive steady-state Konzentration Rotigotin im Plasma erreicht wird. Als therapeutisch effektive Konzentrationen werden dabei im allgemeinen Rotigotinkonzentrationen zwischen 0.05 und 20 ng/mL, bevorzugt zwischen 0.1 ng und 10 ng/mL und besonders bevorzugt zwischen 0.2 und 5 ng/mL Plasma angesehen.

[0033] Rotigotin ist das S(-)-Enantiomer von 5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol. Dies bedeutet, dass der Anteil des (R)-Enantiomeren im Arzneimittel erfindungsgemäß gering ist. Das (R)-Enantiomer liegt bevorzugt mit einem Anteil von < 10 Mol%, besonders bevorzugt mit einem Anteil von < 2 Mol% und ganz besonders bevorzugt mit einem Molanteil von < 1 %, bezogen auf die Gesamtmenge Rotigotin, im Antidepressivum vor.

[0034] Rotigotin und seine Prodrugs können als freie Basen oder in Form der physiologisch akzeptablen Salze, z.B. in Form des Hydrochlorids, im Arzneimittel vorliegen.

[0035] „Physiologisch akzeptable Salze“ schließen nicht-toxische Additionssalze einer Base, insbesondere einer Verbindung der Formel (I) in Form der freien Base, mit organischen oder anorganischen Säuren ein. Beispiele für anorganische Säuren schließen

HCl, HBr, Schwefelsäure und Phosphorsäure ein. Organische Säuren schließen Essigsäure, Propionsäure, Brenztraubensäure, Buttersäure, α -, β - oder γ -Hydroxybuttersäure, Valeriansäure, Hydroxyvaleriansäure, Capronsäure, Hydroxycapronsäure, Caprylsäure, Caprinsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Glykolsäure, Milchsäure, D-Glucuronsäure, L-Glucuronsäure, D-Galacturonsäure, Glycin, Benzoessäure, Hydroxybenzoessäure, Gallussäure, Salicylsäure, Vanillinsäure, Cumarsäure, Kaffeesäure, Hippursäure, Orotsäure, L-Weinsäure, D-Weinsäure, D,L-Weinsäure, meso-Weinsäure, Fumarsäure, L-Äpfelsäure, D-Äpfelsäure, D,L-Äpfelsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Oxalessigsäure, Glutarsäure, Hydroxyglutarsäure, Ketoglutarsäure, Adipinsäure, Ketoadipinsäure, Pimelinsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure, Phthalsäure, Propantricarbonsäure, Zitronensäure, Isozitronensäure, Methansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzylsulfonsäure und Trifluormethansulfonsäure ein.

[0036] Zur Verabreichung von Rotigotin und seinen Prodrugs stehen verschiedene Applikationswege zur Verfügung, die der Fachmann je nach Bedarf, Zustand und Alter des Patienten, erforderlicher Dosierung und gewünschtem Applikationsintervall auswählen und anpassen kann.

[0037] Eine bevorzugte Art der Verabreichung von Rotigotin ist die transdermale Gabe. Die Darreichungsform kann grundsätzlich ausgewählt sein aus z.B. Salbe, Paste, Spray, Folie, Pflaster oder einer iontophoretischen Vorrichtung.

[0038] Bevorzugt wird Rotigotin dabei in Pflasterform auf die Haut des Patienten gebracht, wobei der Wirkstoff bevorzugt in einer Matrix aus adhesivem Polymer, z.B. einem selbstklebendem adhesivem Polysiloxan, vorliegt. Beispiele für geeignete transdermale Formulierungen finden sich in WO 99/49852, WO 02/89777 und WO 02/89778. Eine solche Darreichungsform ermöglicht die Einstellung eines weitgehend konstanten Plasmaspiegels und damit eine konstante dopaminerge Stimulation über das gesamte Applikationsintervall (WO 02/89778; Metzger, *Clinical Neuropharmacol.* 24, 2001, 163).

[0039] Wird dagegen ein Antidepressivum in Form einer subkutanen oder intramuskularen Depotform gewünscht, kann das Rotigotin beispielsweise als Salzkristall, z.B. als kristallines Hydrochlorid, in einem hydrophobem, wasserfreiem Medium suspendiert und injiziert werden, wie in WO 02/15903 beschrieben oder auch in Form von Mikrokapseln, Mikropartikeln oder Implantaten auf Basis bioabbaubarer Polymere, wie beispielsweise in WO 02/38646 beschrieben, verabreicht werden.

[0040] Andere denkbare Formen der Verabreichung

von Rotigotin und seinen Prodrugs sind transmukosale Formulierungen, z.B. Sublingualsprays, rektale Formulierungen oder Aerosole zur pulmonalen Verabreichung.

[0041] Geeignete Dosierungen von Rotigotin liegen zwischen 0,1 und ca. 50 mg/Tag, wobei vorzugsweise Tagesdosen zwischen 0,2 und 40 mg und insbesondere zwischen 0,4 und 20 mg/Tag verabreicht werden. Dabei kann die Dosierung einschleichend erfolgen, das heißt, die Behandlung kann gegebenenfalls mit niedrigen Dosierungen beginnen, die dann bis zur Erhaltungsdosis gesteigert werden.

[0042] Dem Fachmann ist klar, dass das Dosierungsintervall in Abhängigkeit von der applizierten Menge, der Applikationsart und dem Tagesbedarf des Patienten variieren kann. So kann eine transdermale Applikationsform beispielsweise zur einmal täglichen, dreitägigen oder siebentägigen Verabreichung konzipiert sein, während ein subkutanes oder intramuskuläres Depot Injektionen beispielsweise im Ein-, Zwei- oder Vierwochen-Rhythmus ermöglichen kann.

[0043] Rotigotin und seine Prodrugs können als Monotherapeutika zur Behandlung der Depression eingesetzt werden. In einer Ausführungsform der Erfindung können in der antidepressiven Arzneiform neben Rotigotin aber auch noch andere Wirkstoffe vorliegen.

[0044] Beispiele hierfür sind andere Antidepressiva, die den Serotonin- oder Noradrenalin-Stoffwechsel direkt oder indirekt beeinflussen.

[0045] Beispiele hierfür sind

- selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wie Sertralin, Citalopram, Paroxetin oder Fluoxetin
- gemischte Serotonin-, Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer wie Venlafaxin, Milnacipram, Mirtazapin und trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin und Imipramin
- selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer wie Reboxetin
- Monoaminoxidase-Hemmer wie Tranylcypramin oder Clorgylin
- Alpha2-Rezeptor und/oder Serotoninrezeptor-Modulatoren wie Mirtazapin oder Nefazodon.

[0046] Andere Beispiele für Antidepressiva sind Adenosin-Antagonisten, wie z.B. ST 1535, Sigma-Opioidrezeptor-Liganden, NK-Antagonisten wie GW 597599, Saredudant oder Aprepitant, Melatonin-Agonisten oder Modulatoren der Hypothalamus-Hypophyse-Nebennieren-Achse.

[0047] In Abhängigkeit von der Ursache und den Symptomen der Depression kann ein Kombinations-

präparat auch ein zusätzliches Antipsychotikum, Sedativum, Anxiolytikum oder Migränemittel, bzw. einen Wirkstoff enthalten, der ein oder mehrere Wirkungen ausgewählt aus antidepressiver, antipsychotischer, sedativer, anxiolytischer oder antimigränöider Wirkung entfaltet.

[0048] Dabei kann das Rotigotin und das zusätzliche Antidepressivum, Antipsychotikum, Sedativum, Anxiolytikum oder Migränemittel in der gleichen pharmazeutischen Formulierung, z.B. einer Kombinationstablette, oder auch in unterschiedlichen Applikationseinheiten vorliegen, z.B. in Form zweier separater Tabletten. Je nach Bedarf können beide Wirkstoffe gleichzeitig oder zeitlich getrennt verabreicht werden.

[0049] In einem Kombinationspräparat kann eine sequentielle Gabe beispielsweise erreicht werden, indem eine Darreichungsform, z.B. eine orale Tablette, zwei unterschiedliche Schichten mit differierendem Freisetzungsprofil für die verschiedenen pharmazeutisch aktiven Bestandteile aufweist. Dem Fachmann ist klar, dass im Kontext der vorliegenden Erfindung verschiedene Darreichungsformen und Applikationsschemata denkbar sind, die alle Gegenstand der Erfindung sind.

[0050] Beispiele für Antipsychotika sind Promethazin, Fluphenazin, Perphenacin, Levomepromazin, Thioridazin, Perazin, Promazin, Chlorprothixen, Zuclopenthixol, Prothipendyl, Flupentixol, Zotepin, Benperidol, Pipamperon, Melperon, Haloperidol, Bromperidol, Sulpirid, Clozapin, Pimozid, Risperidon, Quetiapin, Amisulprid, Olanzapin.

[0051] Beispiele für Sedativa sind Diphenhydramin, Doxylaminsuccinat, Nitrazepam, Midazolam, Lormetazepam, Flunitrazepam, Flurazepam, Oxazepam, Bromazepam, Triazolam, Brotizolam, Temazepam, Chloralhydrat, Zopiclon, Zolpidem, Tryptophan, Zaleplon.

[0052] Beispiele für Sedativa sind Diphenhydramin, Doxylaminsuccinat, Nitrazepam, Midazolam, Lormetazepam, Flunitrazepam, Flurazepam, Oxazepam, Bromazepam, Triazolam, Brotizolam, Temazepam, Chloralhydrat, Zopiclon, Zolpidem, Tryptophan, Zaleplon.

[0053] Beispiele für Anxiolytika sind Fluspirilen, Thioridazin, Oxazepam, Alprazolam, Bromazepam, Lorazepam, Prazepam, Diazepam, Clobazam, Medazepam, Chlordiazepoxid, Dikaliumchlorazepat, Nordazepam, Meprobamat, Buspiron, Kavain, Hydroxyzin.

[0054] Beispiele für Migränemittel sind Almotriptan, Zolmitriptan, Acetylsalicylsäure, Ergotamin, Dihydroergotamin, Methysergid, Iprazochrom, Ibuprofen, Sumatriptan, Rizatriptan, Naratriptan, Paracetamol.

Ausführungsbeispiele:

Ausführungsbeispiel 1: Rotigotin-Pflaster

[0055] 1.8 g Rotigotin (freie Base) werden in 2.4 g Ethanol gelöst und zu 0.4 g Kollidon 90F (gelöst in 1 g Ethanol) gegeben. Diese Mischung wird zu einer 74%igen Lösung von Silikonpolymeren (8.9 g BioPSA 7-4201 + 8.9 g BIO-PSA 7-4301 [Dow Corning]) in Heptan gegeben. Nach Zugabe von 2.65 g Petroläther wird die Mischung für 1 Stunde bei 700 UpM gerührt um eine homogene Dispersion zu erhalten. Nach Laminierung auf Polyester wurde bei 50°C getrocknet. Das Pflastergewicht betrug schließlich 50 g/cm².

Ausführungsbeispiel 2: Rotigotin-Depotsuspensionen

(a) 1411,2 g Miglyol 812 wurde in eine Duran Flasche eingewogen. 14,4 g Imwitor 312 wurde dem Miglyol zugegeben und im Anschluß für 30 Minuten unter Rühren auf 80°C erwärmt. Die klare Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und gefiltert.

(b) 1188 g der unter (a) hergestellten Lösung wurde in einen Glaslaborreaktor überführt, 12 g Rotigotin zugesetzt und für 10 Minuten mit einem Ultraturax bei 10.000 UpM unter Stickstoff homogenisiert. Die Suspension wurde bei laufendem Ultraturax (2.000 UpM) in Braunglasflaschen abgefüllt.

Patentansprüche

1. Verwendung von Rotigotin [(-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol] sowie seiner Prodrugs und physiologisch akzeptablen Salze zur Behandlung von Depressionen.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Depression eine unipolare Depression [major depression], eine depressive Episode einer manisch-depressiven Störung oder eine organische Depression ist.

3. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Arzneimittel zur parenteralen, transdermalen oder mukosalen Administration vorgesehen ist.

4. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Rotigotin in einer Dosierung von 0,5 – 50 mg pro Tag verabreicht wird.

5. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Prodrug im Plasma in einer Menge umgesetzt wird, die zu steady-state-Konzentrationen zwischen 0,05 und 20 ng Rotigotin/mL Plasma führt.

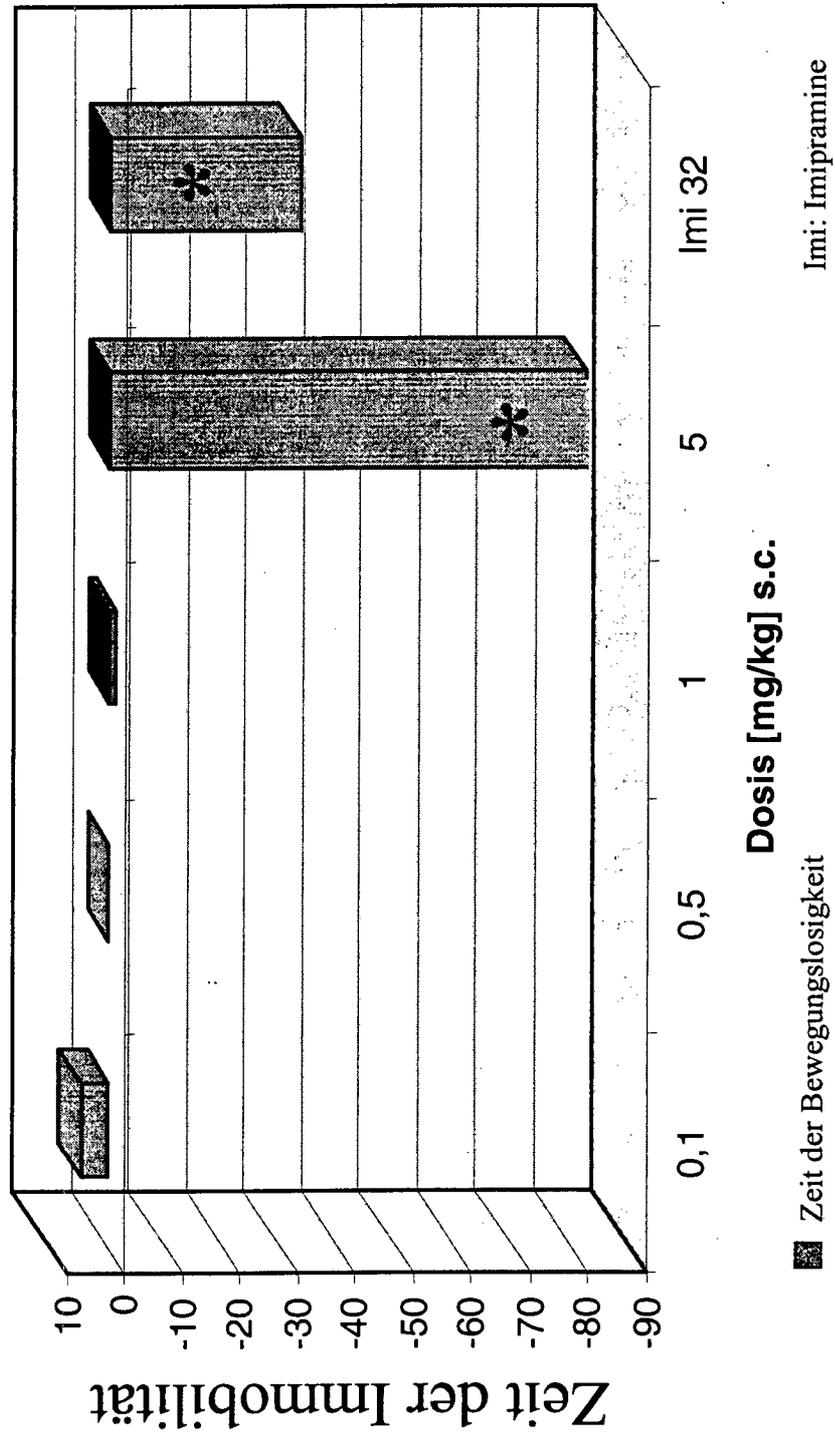
6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei neben dem Rotigotin zusätzlich noch ein anderer Wirkstoff aus der Gruppe der Antidepressiva, Antipsychotika, Sedativa, Anxiolytika oder Migränemittel verabreicht wird.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

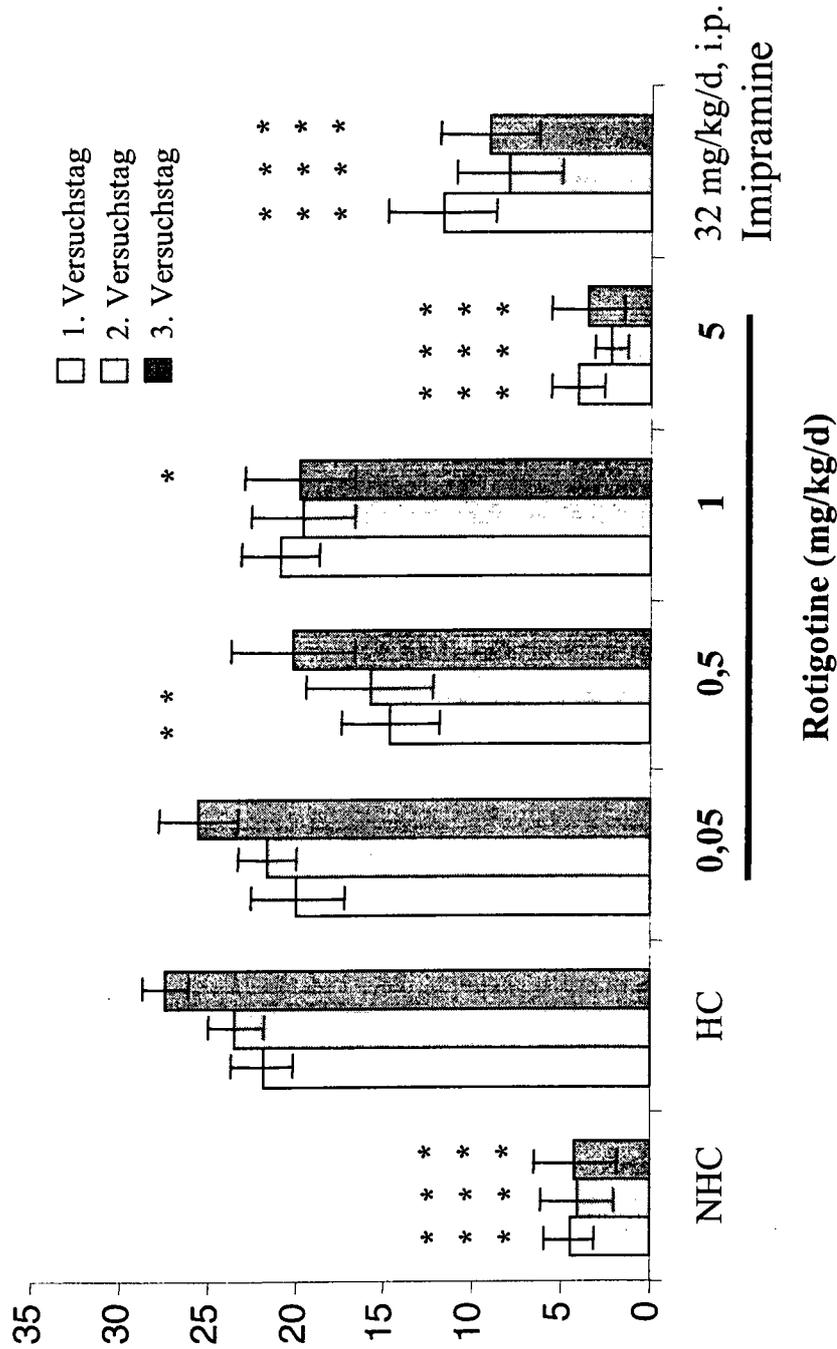
Antidepressive Wirkung 1:

„forced swimming test“

Signifikanzniveau: *: $p < 0.05$



Antidepressive Wirkung 2: „learned helplessness test“



Wirkung der subkutanen Verabreichung von Rotigotine im 3-Tages Test
 Signifikanzniveau: *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$