



HU000229059B1

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **229 059**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

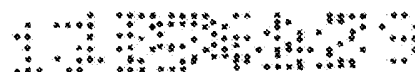
(21) A bejelentés ügyszáma: **P 02 01275**(22) A bejelentés napja: **2000. 05. 16.**(40) A közzététel napja: **2002. 08. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2013. 07. 29.**(51) Int. Cl.: **A61K 314/96** (2006.01)**A61P 25/00** (2006.01)**A61P 31/00** (2006.01)(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:
PCT/EP 00/04376(87) A nemzetközi közzétételi szám:
WO 0072832

(30) Elsőbbségi adatok: 99109295.8 1999. 05. 27. EP	(73) Jogosult(ak): Merck Patent GmbH., Darmstadt (DE)
(72) Feltaláló(k): van Amsterdam, Christoph, Darmstadt (DE) Sedman, Ewen, Alresford, Hampshire (GB) Böttcher, Henning, Darmstadt (DE) Bartoszyk, Gerd, Weiterstadt (DE) Seyfried, Christoph, Seeheim (DE)	(74) Képviselő: dr. Molnár István, DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54) **1-[4-(5-Ciano-indol-3-il)-butil]-4-(2-karbamoil-benzofurán-5-il)-piperazin és fiziológiailag elfogadható sóinak
új alkalmazása bipoláris rendellenességek és mánia kezelésére**

(57) Kivonat

A találmány tárgya 1-[4-(5-ciano-indol-3-il)-butil]-4-(2-karbamoil-benzofurán-5-il)-piperazin vagy fiziológiailag elfogadható sója alkalmazása gyógyszer előállítására bipoláris rendellenesség vagy mánia kezelésére. Előnyös só az 1-[4-(5-ciano-indol-3-il)-butil]-4-(2-karbamoil-benzofurán-5-il)-piperazin-hidroklorid.



1-[4-(5-Ciano-indol-3-il)-butil]-4-(2-karbamoil-benzofurán-5-il)-piperazin és fiziológiailag elfogadható sóinak új alkalmazása bipoláris rendellenességek és mánia kezelésére

A jelen találmány tárgya 1-[4-(5-ciano-indol-3-il)-butil]-4-(2-karbamoil-benzofurán-5-il)-piperazin vagy fiziológiailag elfogadható sójának alkalmazása gyógyszer előállítására bipoláris rendellenességek és mánia kezelésére.

Az 1-[4-(5-ciano-indol-3-il)-butil]-4-(2-karbamoil-benzofurán-5-il)-piperazin és fiziológiailag elfogadható sói megtalálhatók az 5 532 241 sz. USA szabadalmi leírás 7. oszlopának 30-58. sorában, és egy eljárás a vegyületek előállítására található az 5 532 241 sz. USA szabadalmi leírás 4. példájában. A hivatkozott vegyület a szabadalom szerint kombinált szelektív szerotonin (5-HT) újrafelvétel inhibitor (SSRI) és 5HT-_{1A} receptor agonista. Ezért leírták az 1-[4-(5-ciano-indol-3-il)-butil]-4-(2-karbamoil-benzofurán-5-il)-piperazin és fiziológiailag elfogadható savaddíciós sóinak alkalmazását gyógyszer előállítására depressziós rendellenességek, ideértve az altípusú, a major és a dysztimiás (kóros lehangoltság) rendellenességet; szorongásos rendellenességek, pszichiátriai rendellenességek, pl. pszichózis, skizofrénia vagy skizoaffektív rendellenesség, agyi infarktus, pl. szélütés és agyi iszchémia, központi idegrendszeri rendellenességek, pl. nyomás kezelésére, továbbá a magas vérnyomás kezelésénél fellépő mellékhatások, pl. α -metil-dopával történő kezelés mellékhatásainak kezelésére, valamint agyi rendellenességek, pl. migrén megelőzésére és gyógyítására. Ezen kívül leírták az endokrinológiai és ginekológiai alkalmazást, pl. akromegália, hipogonadizmus, szekunder menstruáció

Aktaszám: 95554-903 MOI

Ezen kívül ismeretes, hogy a vegyületek potenciálisan használhatók alvási rendellenességek, pl. dysszomniák és narkolepszia (kóros álmoság) kezelésére.

Meglepődve azt találtuk, hogy az 1-[4-(5-ciano-indol-3-il)-butil]-4-(2-karbamoil-benzofurán-5-il)-piperazin bipoláris rendelkezések és/vagy mánia ellen is hat.

Ennek megfelelően a jelen találmány kiterjed az 1-[4-(5-ciano-indol-3-il)-butil]-4-(2-karbamoil-benzofurán-5-il)-piperazin

vagy fiziológiailag elfogadható sójának alkalmazására gyógyszer előállítására, amellyel bipoláris rendellenességek és/vagy mánia kezelhető.

A bipoláris rendellenességek és/vagy mánia tipikus klinikai tanulmányozása az alábbiak szerint történik.

20 hímnemű vagy női 18-65 éves, akut hipomániás epizódban, bipoláris II rendellenesség részeként DSM-IV-ként diagnosztizált betegségben szenvedő páciens 3 hétig kezelünk vagy 1-[4-(5-ciano-indol-3-il)-butil]-4-(2-karbamoil-benzofurán-5-il)-piperazinnal vagy fiziológiailag elfogadható sójával vagy lítiummal egy kettős vak kísérletben.

A klinikai javulást R.R. Lewine és tsai, Schizophr. Bull. 1983, 9(3): 368-76 szerinti SADS-C mánia alskála segítségével; R.G. Cooke és tsai, Biol-Psychiatry, 1996, 40(4):279-83 szerinti „Young Mania Rating Scale” alapján; M. Hamilton, Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1960, 23: 56-62 szerinti „Hamilton Depression Rating Scale” alapján; J. Endicott és tsai, Arch. Gen. Psychiatry, 1976, 33(6): 766-71 szerinti „Global Assessment Scale” alapján, valamint W. Guy, ECDEU Assessment for Psychopharmacology, 1976, 217-222 szerinti „Clinical Global Improvement Scale” alapján értékeljük ki hetenkénti intervallumokban. A tanulmány eredményeit használjuk annak meghatározására, hogy az 1-[4-(5-ciano-indol-3-il)-butil]-4-(2-karbamoil-benzofurán-5-il)-piperazin vagy fiziológiailag elfogadható sóinak egyike mutat-e akut antimániás tulajdonságokat egy hosszú távú megelőző tanulmány előtt.

A találmány kiterjed továbbá az 1-[4-(5-ciano-indol-3-il)-butil]-4-(2-karbamoil-benzofurán-5-il)-piperazin-hidroklorid far-

makológiailag elfogadható só alkalmazására gyógyszer előállítására bipoláris rendellenességek és/vagy mánia kezelésére.

A találmány tárgya továbbá olyan gyógyszerkészítmény alkalmazása, amely legalább egy 1-[4-(5-ciano-indol-3-il)-butil]-4-(2-karbamoil-benzofurán-5-il)-piperazint és/vagy biokompatibilis sóját és legalább egy szilárd, folyékony vagy félig folyékony segédanyagot vagy oldószert tartalmaz, bipoláris rendellenességek és/vagy mánia kezelésére.

A találmány tárgya továbbá gyógyszerkészítmény bipoláris rendellenességek és/vagy mánia kezelésére, amely legalább egy 1-[4-(5-ciano-indol-3-il)-butil]-4-(2-karbamoil-benzofurán-5-il)-piperazint vagy egy gyógyászatiilag elfogadható sóját tartalmazza.

A találmány szerinti vegyületeket előnyösen más, kereskedelemben hozzáférhető készítmények analógiájára adagoljuk, amely készítményeket bipoláris rendellenességek és/vagy mánia kezelésére használnak, ilyen pl. a fluoxetin vagy fluvoxamin. A készítményeket előnyösen kb. 0,1 – 500 mg, különösen 5 – 300 mg/dózisegység adagban adagoljuk. A napi dózis előnyösen kb. 0,01 – 10 mg/testsúlykg között változik. Minden páciens speciális adagja azonban különböző tényezőktől függ, ilyenek pl. az alkalmazott vegyület hatása, a beteg kora, testsúlya, általános egészségi állapota, neme, étrendje, az adagolás ideje és módja, a kiválasztás sebessége, a gyógyszerkombináció és a kezelendő betegség súlyossága. Előnyös az orális adagolás, de adagolhatjuk perorálisan is, azaz pl. intravénásan vagy transzdermálisan.

Valamennyi gyógyszerkészítmény, amelyet bipoláris rendellenességek vagy mánia kezelésére használunk, alkalmazható gyógyszerként a humán vagy állatgyógyászatban.

A bipoláris rendellenességek vagy mánia kezelésére használatos gyógyszerek előállítása úgy történik, hogy egy 1-[4-(5-ciano-indol-3-il)-butil]-4-(2-karbamoil-benzofurán-5-il)-piperazint vagy farmakológiailag elfogadható sóját megfelelő dózisformává alakítunk legalább egy szilárd, folyékony vagy félig folyékony segédanyaggal együtt.

Segédanyagként használhatunk szerves vagy szervetlen anyagokat, melyek alkalmasak enterális, pl. orális, parenterális vagy topikális adagolásra, és amelyek nem reagálnak az 1-[4-(5-ciano-indol-3-il)-butil]-4-(2-karbamoil-benzofurán-5-il)-piperazinnal és/vagy biokompatibilis sóival, ilyenek pl. a víz, növényi olajok, benzil-alkohol, alkilén-glikol, polietilén-glikol, glicerín-triacetát, zselatin, szénhidrátok, pl. laktóz vagy keményítő, magnézium-sztearát, talkum vagy petróleumzselé. Az orális adagolásra alkalmazható formák különösen tabletta, pirula, cukorbevonatú tabletta, kapszula, por, granulátum, szirup, folyadék vagy cseppek, a rektális adagolásra alkalmas formák különösen a kúpok, a parenterális adagolásra megfelelők az oldószerek, előnyösen olajos vagy vizes oldatok, továbbá szuszpenziók, emulziók vagy implantátumok, a topikális adagolásra alkalmasak a transzdermális tapaszok, kenőcsök, krémek vagy porok. Az 1-[4-(5-ciano-indol-3-il)-butil]-4-(2-karbamoil-benzofurán-5-il)-piperazint és/vagy gyógyászatilag elfogadható sóit liofilizálhatjuk, a kapott liofilizátumokat például injektálható termékek előállításához használhatjuk. A fent említett készítmé-

nyeket előállíthatjuk sterilizált formában és/vagy tartalmazhatnak olyan segédanyagokat, mint például csúszást elősegítő szert, konzerváló szert, stabilizáló szert és/vagy nedvesítő szert, emulgeáló szert, az ozmózisnyomást módosító sókat, pufferanyagokat, színezékeket, ízesítőanyagot és/vagy más hatóanyagokat, pl. egy vagy több vitamint. A készítményeket kívánt esetben úgy is előállíthatjuk, hogy az 1-[4-(5-ciano-indol-3-il)-butil]-4-(2-karbamoil-benzofurán-5-il)-piperazin vagy biokompatibilis sói lassú lebomlásúak legyenek.

A gyógyszerkészítményeket az alábbi példákkal illusztráljuk.

A példa: fiola

100 g 1-[4-(5-ciano-indol-3-il)-butil]-4-(2-karbamoil-benzofurán-5-il)-piperazin vagy fiziológiailag elfogadható sója és 5 g dinátrium-hidrogén-foszfát 3 liter kétszer desztillált vízzel készített oldatát 2N sósavval pH 6,5-re állítjuk, sterilen szűrjük, fiolákba töltjük, steril körülmények között liofilizáljuk és steril formában lezárjuk. Az egyes fiolák 5 mg hatóanyagot tartalmaznak.

B példa: kúp

20 g 1-[4-(5-ciano-indol-3-il)-butil]-4-(2-karbamoil-benzofurán-5-il)-piperazin vagy fiziológiailag elfogadható sója elegyét 100 g szójalecitinnel és 1400 g kakaóvajjal megolvasztjuk, és az elegyet formába öntjük és hagyjuk lehűlni. Minden kúp 20 mg hatóanyagot tartalmaz.

C példa: oldat

1 g 1-[4-(5-ciano-indol-3-il)-butil]-4-(2-karbamoil-benzofurán-5-il)-piperazinból vagy fiziológiailag elfogadható sójából, 9,38 g nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrátból, 28,48 g dinátrium-

hidrogén-foszfát-12hidrátból és 0,1 g benzalkónium-kloridból 940 ml kétszer desztillált vízzel oldatot készítünk. A pH-t 6,8-ra állítjuk, az oldatot feltöltjük 1 literre és sugárzással sterilizáljuk. Az oldatot szemcseppek formájában alkalmazhatjuk.

D példa: kenőcs

500 mg 1-[4-(5-ciano-indol-3-il)-butil]-4-(2-karbamoil-benzofurán-5-il)-piperazint vagy fiziológiailag elfogadható sóját aszeptikus körülmények között összekeverjük 99,5 g petróleum-zselével.

E. példa: tabletta

1 kg 1-[4-(5-ciano-indol-3-il)-butil]-4-(2-karbamoil-benzofurán-5-il)-piperazin vagy fiziológiailag elfogadható sója, 4 kg laktóz, 1,2 kg burgonyakeményítő, 0,2 kg talkum és 0,1 kg magnézium-sztearát elegyét szokott módon tablettázzuk oly módon, hogy minden tabletta 10 mg hatóanyagot tartalmaz.

F példa: cukorbevonatú tabletta

Az E példa analógiájára egy elegyet tablettázunk, a tablettákat ezt követően ismert módon szacharóz, burgonyakeményítő, talkum, traganthemzga és színezőanyag elegyével bevonjuk.

G példa: kapszula

2 kg 1-[4-(5-ciano-indol-3-il)-butil]-4-(2-karbamoil-benzofurán-5-il)-piperazint vagy fiziológiailag elfogadható sóját keményszselatin kapszulákba töltjük a szokott módon úgy, hogy minden kapszula 20 mg hatóanyagot tartalmaz.

H példa: ampulla

1 kg 1-[4-(5-ciano-indol-3-il)-butil]-4-(2-karbamoil-benzofurán-5-il)-piperazin vagy fiziológiailag elfogadható sója 60 liter kétszer desztillált vizes oldatát sterilen leszűrjük, ampullákba

töltjük, steril körülmények között liofilizáljuk és steril formában lezárjuk. Minden ampulla 10 mg hatóanyagot tartalmaz.

I példa: inhaláló spray

14 g 1-[4-(5-ciano-indol-3-il)-butil]-4-(2-karbamoil-benzofurán-5-il)-piperazint vagy fiziológiailag elfogadható sóját feloldjuk 10 liter izotóniás nátrium-klorid oldatban, és az oldatot kereskedelmi forgalomban beszerezhető, pumpával működtetett spray tartályokba töltjük. Az oldatot szájba vagy orrba sprayzhetjük. Egy löket (kb. 0,1 ml) felel meg kb. 0,14 mg dózisnak.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. 1-[4-(5-ciano-indol-3-il)-butil]-4-(2-karbamoil-benzofurán-5-il)-piperazin vagy fiziológiailag elfogadható sójának alkalmazása bipoláris rendellenességek kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására.

2. 1-[4-(5-ciano-indol-3-il)-butil]-4-(2-karbamoil-benzofurán-5-il)-piperazin vagy fiziológiailag elfogadható sójának alkalmazása mánia kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására.

3. Az 1. és 2. igénypontok szerinti alkalmazás, ahol a farmakológiailag elfogadható só 1-[4-(5-ciano-indol-3-il)-butil]-4-(2-karbamoil-benzofurán-5-il)-piperazin-hidro-klorid.