



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 330 774**

⑯ Int. Cl.:

**A61K 31/495** (2006.01)

**A61P 29/02** (2006.01)

⑫

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **06017231 .9**

⑯ Fecha de presentación : **16.05.2000**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1736158**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **27.12.2006**

④ Título: **Uso de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina y sus sales farmacológicamente aceptables.**

⑩ Prioridad: **27.05.1999 EP 99109295**

⑬ Titular/es: **Merck Patent GmbH**  
**Frankfurter Strasse 250**  
**64293 Darmstadt, DE**

⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**15.12.2009**

⑦ Inventor/es: **Bartoszyk, Gerd;**  
**Seyfried, Christoph;**  
**Van Amsterdam, Christoph;**  
**Boettcher, Henning y**  
**Sedman, Ewen**

⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**15.12.2009**

⑭ Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Uso de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina y sus sales farmacológicamente aceptables.

5 La presente invención se refiere al uso de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina o de una sal fisiológicamente aceptable de este compuesto para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la *fibromialgia*.

10 El compuesto 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina, las sales fisiológicamente aceptables de este compuesto (Patente US 5,532,241, columna 7, líneas 30 a 58) y un proceso (Patente US 5,532,241, ejemplo 4) mediante el cual puede/n prepararse, se conocen a través de la patente US 5,532,241. El compuesto mencionado en la presente invención se describe en la patente como una combinación de un inhibidor selectivo de la re-absorción de la serotonina (5-HT) (SSRI) y un agonista del receptor 5-HT<sub>1A</sub>. Por ello se expone el uso del compuesto 15 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina y de sus sales de adición ácidas fisiológicamente aceptables para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los trastornos depresivos, incluyendo en el sub-tipo de trastornos la depresión profunda y los trastornos distímicos, para el tratamiento de los trastornos de ansiedad, para el tratamiento de trastornos psiquiátricos, como psicosis, esquizofrenia o trastornos esquizoafectivos, para el tratamiento de los infartos cerebrales, como los derrames cerebrales y la isquemia cerebral, para los trastornos del 20 sistema nervioso central, como la tensión, para la terapia de los efectos secundarios del tratamiento de la hipertensión (por ejemplo, con  $\alpha$ -metildopa) y para la prevención y terapia de los trastornos cerebrales (por ejemplo, la migraña). Además se describe su uso en endocrinología y ginecología, por ejemplo, para el tratamiento de la acromegalía, el hipogonadismo, la amenorrea secundaria, el síndrome premenstrual o la lactancia puerperal no deseada.

25 Asimismo se sabe que tienen una posible utilidad para el tratamiento de los trastornos del sueño, incluyendo las disomnias y la narcolepsia.

La patente US 5.773.436 describe el uso de derivados indol como antagonistas de serotonina para el tratamiento de la fibromialgia. Sin embargo, en el documento de la patente no se dan indicaciones respecto a 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina o sus sales fisiológicamente aceptables.

30 La invención ha tenido por objeto proporcionar usos novedosos de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina y sus sales fisiológicamente aceptables que tienen propiedades farmacológicas considerablemente mejores que los compuestos conocidos hasta entonces.

35 Sorprendentemente, se ha encontrado que 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina también tiene actividad contra la fibromialgia.

40 Por consiguiente, la presente invención se refiere al uso de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina o de una sal fisiológicamente aceptable de este compuesto, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la fibromialgia.

45 La fibromialgia, un trastorno muscular crónico, se caracteriza por dolor en todo el sistema locomotor, el cual no es causado por ningún estado inflamatorio o psicológico del paciente, combinado con síndrome de fatiga crónica y múltiples puntos dolorosos. Otros síntomas son alteraciones del sueño, rigidez matinal, dolor de cabeza, síndrome del intestino y la vejiga irritables y parestesias. Los pacientes que sufren de fibromialgia no muestran un aumento en los niveles de factores de inflamación o factores reumátoides. Según una investigación en EUA, el 2% de la población está afectada de fibromialgia.

50 En los últimos años se han desarrollado algunas características para el diagnóstico (por ejemplo, M.B. Yunus, Z. Rheumatol 1989, 48: 217-222) para diferenciarla de trastornos somáticos o psiquiátricos solapados. Se desconoce la causa de la fibromialgia pero se ha demostrado que el fármaco antidepresivo amitriptilina ha dado resultados positivos en ensayos clínicos [L. Stander, CNS Drugs 1999, 11: 49-60]. 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina y/o una sal fisiológicamente aceptable de este compuesto muestran una influencia similar sobre el sistema regulador del sueño pero no poseen los efectos secundarios anticolinérgicos típicos de los antidepresivos tricíclicos. Además, se ha descrito que los estudios del fluido cerebroespinal apoyan la relación entre la serotonina y la fibromialgia en ciertas áreas del sistema nervioso central [I.J. Russell y col., Arthritis Rheum 1992, 35: 550-556 y E. Houvenagel y col., Rev. Rheum. Mal Osteoartic 1990, 57: 21-23].

60 Los procedimientos rápidos para ensayar las propiedades analgésicas de fármacos son el ensayo de constrictión abdominal (writhing) según E. Siegmund y col., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1957, 95: 729-731 y el ensayo de formalina intradérmica según S. Hunskhaar y col., J. Neurosci. Meth. 1985, 14: 69-76. Por ejemplo, el clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina a 30 mg/kg p.o. redujo las constricciones abdominales en un 82% y a 10 mg/kg p.o. redujo la respuesta al dolor inducido por formalina en un 79%.

65 Un modelo animal más sofisticado para la fibromialgia son las constricciones crónicas del nervio ciático en ratas, asociadas con hiperalgesia, alodinia y dolor espontáneo [G.J. Bennett G.J. y Y.K. Xie, Pain 1988, 33: 87-107]. En este modelo, las ratas son anestesiadas y se atan sin apretar 4 ligaduras alrededor del nervio ciático izquierdo espaciadas

1 mm entre ellas. Cuando el estado crónico está plenamente instalado, es decir, una semana después de la cirugía del nervio ciático, se ensaya la reactividad de las ratas a la estimulación térmica y táctil. Se sitúa una rata en una caja. Para la estimulación térmica, se enfoca una fuente de radiación infrarroja bajo las patas traseras no lesionada y lesionada y se registran las latencias de retirada de las patas traseras. Para la estimulación táctil, se aplica la punta de una sonda electrónica Von Frey, aumentando la presión en las patas traseras no lesionada y lesionada, registrándose la fuerza necesaria para inducir un retroceso de la pata.

A continuación se describe un ensayo clínico típico para la fibromialgia. Veinte (20) pacientes masculinos o femeninos de edades entre 18-65 años que padecen fibromialgia se tratan con 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina o una sal fisiológicamente aceptable de este compuesto durante ocho semanas en un ensayo clínico abierto (open label). La evaluación de la mejora clínica se realiza mediante clasificaciones de los síntomas de dolor en una Escala Analógica Visual de 100 mm para el dolor general y mediante el cuestionario de dolor McGill, según R. Melzack, Pain 1987, 30:191-197. Los síntomas depresivos se evalúan mediante la Escala de Clasificación de Depresión de Montgomery Asberg, según S.A. Montgomery y col., British Journal of Psychiatry, 1979, 134: 382-389 y la Escala de Depresión Hamilton según M. Hamilton, Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1960, 23: 56-62.

La mejora clínica se pudo evaluar también mediante el número de puntos dolorosos positivos (índice TP  $\geq$  11 de 18) según el criterio ACR (Arthritis Rheum. 1990, 33: 160-172) para el diagnóstico de la fibromialgia.

La invención se refiere además al uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la fibromialgia en el que la sal farmacológicamente aceptable es el clorhidrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina.

Además, la invención se refiere a un compuesto farmacéutico que contiene al menos un compuesto de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina y/o una de sus sales biocompatibles con al menos un excipiente o adyuvante sólido, líquido o semilíquido para el uso en el tratamiento de la fibromialgia.

Así pues, la invención proporciona una preparación farmacéutica para el tratamiento de la fibromialgia, caracterizada por contener al menos 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos según la invención se administran preferiblemente de forma similar a otras preparaciones conocidas disponibles comercialmente para el tratamiento de la fibromialgia (por ejemplo, la amitriptilina), preferiblemente en dosis entre aproximadamente 0,1 y 500 mg, en particular entre 5 y 300 mg por unidad de dosis. Preferiblemente la dosis diaria está aproximadamente entre 0,01 y 10 mg/kg de peso corporal. Sin embargo, la dosis específica para cada paciente depende de un gran número de factores, por ejemplo, de la actividad del compuesto empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, la hora y la vía de administración, la tasa de excreción, la combinación de sustancias farmacéuticas y la gravedad del trastorno particular al que se aplica la terapia. Se prefiere la administración oral, pero también pueden utilizarse vías perorales de administración (por ejemplo, intravenosa o transdérmica).

Todas las preparaciones farmacéuticas utilizadas para el tratamiento de la fibromialgia pueden utilizarse como fármacos en medicina humana o veterinaria.

Un proceso para la fabricación de una preparación farmacéutica para el tratamiento de la fibromialgia se caracteriza porque 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se convierte en una forma de administración adecuada junto con al menos un excipiente o adyuvante sólido, líquido o semilíquido.

Los excipientes adecuados son sustancias orgánicas o inorgánicas apropiadas para administración enteral (por ejemplo, oral), parenteral o tópica, y que no reaccionan con 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina y/o una de sus sales biocompatibles, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, alquilenglicos, polietilenglicos, triacetato de glicerol, gelatina, carbohidratos como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco, vaselina. Las formas utilizadas para la administración oral son, en particular, comprimidos, píldoras, comprimidos con recubrimiento de azúcar, cápsulas, polvos, granulados, jarabes, líquidos o gotas; las formas de administración rectal son, en particular, supositorios; las formas para administración parenteral son, en particular, disolventes, preferiblemente disoluciones oleosas o acuosas, así como suspensiones, emulsiones o implantes, y las formas para administración tópica son parches transdérmicos, ungüentos, cremas o polvos. Asimismo, 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables pueden liofilizarse y los liofilizados resultantes se pueden usar, por ejemplo, para la preparación de productos inyectables. Las preparaciones antes mencionadas pueden estar en forma esterilizada y/o comprender auxiliares como agentes lubricantes, conservantes, estabilizadores y/u humectantes, emulsionantes, sales para modificar la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, aromatizantes y/u otros ingredientes activos, como por ejemplo, una o varias vitaminas. Si se desea, las preparaciones se pueden diseñar para liberar lentamente 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina o una sal biocompatible de este compuesto.

Los ejemplos que figuran a continuación se refieren a productos farmacéuticos.

# ES 2 330 774 T3

## Ejemplo A

### *Viales*

- 5 Una solución de 100 g de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina o una sal fisiológicamente aceptable de este compuesto y 5 g de hidrógenofosfato disódico en 3 L de agua bidestilada se ajusta a pH 6,5 con ácido clorhídrico 2N, se esteriliza por filtración, se envasa en viales, se liofiliza en condiciones estériles y se precinta de forma estéril. Cada vial contiene 5 mg de sustancia activa.

## 10 Ejemplo B

### *Supositorios*

- 15 Se derrite una mezcla de 20 g de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina o una sal fisiológicamente aceptable de este compuesto con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, y la mezcla se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de sustancia activa.

## Ejemplo C

### *Solución*

- 20 Se prepara una solución compuesta por 1 g de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina o una sal fisiológicamente aceptable de este compuesto, 9,38 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajusta a 6,8 y la solución se enrasa a 1 L y 25 se esteriliza por irradiación. Esta solución puede utilizarse en forma de colirio ocular.

## Ejemplo D

### *Ungüento*

- 30 Se mezclan 500 mg de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina o una sal fisiológicamente aceptable de este compuesto con 99,5 gramos de vaselina en condiciones asépticas.

## Ejemplo E

### *Comprimidos*

- 35 Se preparan comprimidos con una mezcla de 1 kg de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina o una sal fisiológicamente aceptable de este compuesto, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de la forma habitual, de manera que cada comprimido contenga 10 mg de sustancia activa.

## Ejemplo F

### *45 Comprimidos con recubrimiento de azúcar*

Se preparan comprimidos con una mezcla análoga a la del ejemplo E, y a continuación se recubren de la forma habitual con sacarosa, almidón de patata, talco, goma tragacanto y colorante.

## 50 Ejemplo G

### *Cápsulas*

- 55 Se introducen 2 kg de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina o una sal fisiológicamente aceptable de este compuesto en cápsulas de gelatina rígida de la forma habitual, de manera que cada cápsula contenga 20 mg de sustancia activa.

## Ejemplo H

### *60 Ampollas*

Una solución de 1 kg de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina o una sal fisiológicamente aceptable de este compuesto en 60 L de agua bidestilada se esteriliza por filtración, se envasa en ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se precinta de forma estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de sustancia activa.

# ES 2 330 774 T3

## Ejemplo I

### *Aerosol para inhalación*

- 5 Se disuelven 14 g de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina o una sal fisiológicamente aceptable de este compuesto en 10 L de solución isotónica de NaCl, y la solución se envasa en aerosoles comerciales de bomba. La solución puede pulverizarse en la boca o la nariz. Una pulverización (aproximadamente 0,1 ml) corresponde aproximadamente a una dosis de 0,14 mg.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

# ES 2 330 774 T3

## REIVINDICACIONES

1. Uso de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina o de una sal fisiológicamente aceptable de este compuesto para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la fibromialgia.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65