

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 166479 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1132/84

(51) Int.Cl.5

A 61 K 31/135

(22) Indleveringsdag: 28 feb 1984

(41) Alm. tilgængelig: 09 okt 1984

(44) Fremlagt: 01 jun 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 08 apr 1983 US 483087

(71) Ansøger: ELI *LILLY AND COMPANY; 307 East McCarty Street; Indianapolis; Indiana 46285, US

(72) Opfinder: Paul *Stark; US

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) Anvendelse af fluoxetin, norfluoxetin eller et farmaceutisk acceptabelt salt af fluoxetin eller norfluoxetin til fremstilling af et lægemiddel med anxiolytisk virkning

(56) Fremdragne publikationer

Andre publikationer: Martinedale "The extra Pharmacopolia,
ed 29, 1989, p. 361-362

(57) Sammendrag:

1132-84

Fluoxetin (N-methyl-3-(4-trifluormethylphenoxy)-3-phenylpropylamin) og norfluoxetin (3-(4-trifluormethylphenoxy)-3-phenylpropylamin) kan anvendes som anxiolytika.

Forbindelserne, der ikke har sedativ virkning, vides i forvejen at være virksomme som antidepressiva og at virke blokerende på optagelsen af fysiologisk aktive monoaminer, især serotonin.

DK 166479 B

Den foreliggende opfindelse angår anvendelsen af fluoxetin, norfluoxetin eller et farmaceutisk acceptabelt salt af fluoxetin eller norfluoxetin til fremstilling af et lægemiddel med anxiolytisk virkning.

5 Hydrochloridet af fluoxetin [N-methyl-3-(4-trifluor-methylphenoxy)-3-phenylpropylamin] undergår for tiden kliniske undersøgelser som antidepressivt middel i flere europæiske lande og i USA. Som beskrevet i US patent-

10 skrifterne nr. 4 018 895 og nr. 4 314 081 har forbindelsen vist sig at blokere optagelsen af forskellige fysiologisk aktive monoaminer, i særdeleshed serotonin. Denne relativt selektive biologiske virkning menes at være forklaringen på den antidepressive effekt. Endvidere har det været fremført, at denne biologiske virkning

15 også kan være nyttig ved behandling af uregelmæssigheder med hensyn til søvn, seksuelle præstationer, appetit, muskelfunktioner og hypofysefunktion samt sådanne lidelser som schizofreni og hypotermi. Fluoxetin er særligt ønskeligt som antidepressivt middel, fordi forbindelsen,

20 i modsætning til de fleste antidepressive midler, ikke er et sedativ.

Norfluoxetin [3-(4-trifluormethylphenoxy)-3-phenylpropylamin] er en metabolit af fluoxetin og vides ligeledes at blokere optagelsen af monoaminer, i særdeleshed serotonin; se US patentskrift nr. 4 313 896.

25

De ikke-sederende antidepressive midler er i almindelighed ikke virksomme til behandling af angst. Ved behandling af depressioner og angst anvender man således ofte sådanne midler i kombination med et anxiolytisk middel.

30 Visse andre antidepressive midler er også nyttige ved behandling af angst. Imidlertid er de antidepressive og anxiolytiske midler, som for øjeblikket anvendes, tillige sedativt virkende midler. Det er derfor ønskeligt

at finde frem til et anxiolytisk middel, som ikke bevirker sedation, men som tillige kan benyttes til behandling af depressioner, såfremt der er indikation herfor.

5 Det har nu overraskende vist sig, at en indgivelse af fluoxetin eller norfluoxetin til patienter, der lider af angst, er nyttig til at reducere denne angst. Denne virkning var særdeles uventet, eftersom forbindelserne ikke vides at besidde nogen sedativ virkning. Aktiviteten af forbindelserne blev eftervist ved den følgende
10 kliniske undersøgelse:

I et forsøg foretog en enkelt forsker en randomiseret dobbelt blindprøve, hvorunder der foretoges en sammenligning af fluoxetin, imipramin og placebo. De 46 personer, som deltog i forsøget, modtog en daglig dosis på 20 -
15 80 mg fluoxetin-hydrochlorid (middeldosis 60 - 80 mg) i to opdelte doser, og den positive kontrolgruppe på 42 personer modtog en daglig dosis på 100 - 300 mg imipramin-hydrochlorid (middeldosis 200 - 250 mg) i 3 opdelte doser. Den negative kontrolgruppe, der bestod af 52
20 personer, modtog et tilsvarende antal placebo-kapsler indgivet 3 gange pr. dag. Terapien blev fortsat i op til 6 uger. Hver af de deltagende personer blev bedømt ugentligt. Evalueringen af endepunktet blev sammenlignet med evalueringen af forbehandlings basislinie
25 for hver person og derefter for hver gruppe af personer. Hver person blev evalueret på to forskellige skalaer. På den såkaldte "Covi"-angstskala var både fluoxetin og imipramin signifikant bedre end placebo med hensyn til at reducere angsten ($p < 0,001$). En tilsvarende sammenligning af fluoxetin og imipramin viste overraskende,
30 at fluoxetin var signifikant bedre end imipramin med hensyn til at reducere angsten ($p = 0,005$). De samme personer blev evalueret på angst-komponenten af Hamilton-depressionsskalaen. Ved sammenligning med placebo

iagttag man påny, at både fluoxetin ($p < 0,001$) og imipramin ($p = 0,010$) var signifikant mere effektive med hensyn til at reducere angst. Som før var fluoxetin signifikant meget bedre end imipramin med hensyn til at reducere angsten ($p < 0,001$).

Den foreliggende opfindelse er således specifikt rettet på anvendelsen af fluoxetin og norfluoxetin som anxiolytika.

Fremstillingen af fluoxetin er beskrevet i US patentskrift nr. 4 314 081. Farmaceutiske midler, der indeholder fluoxetin, er omtalt i US patentskrift nr. 4 194 009. Fremstillingen af norfluoxetin, salte deraf og farmaceutiske formuleringer indeholdende norfluoxetin er beskrevet i US patentskrift nr. 4 313 896. Ved anvendelsen ifølge opfindelsen foretrækker man, at forbindelserne indgives i form af farmaceutisk acceptable syreadditionssalte, især hydrochloridsalte. Det foretrækkes ligeledes, at forbindelserne eller deres salte indgives i form af passende farmaceutiske præparater. Især foretrækker man at anvende en farmaceutisk formulering på enhedsdosisform, der kan indgives ad oral vej. Alternativt kan forbindelserne indgives parenteralt.

P a t e n t k r a v :

1. Anvendelse af fluoxetin, norfluoxetin eller et farmaceutisk acceptabelt salt af fluoxetin eller norfluoxetin til fremstilling af et lægemiddel med anxiolytisk virkning.
- 5 2. Anvendelse ifølge krav 1 af fluoxetin, norfluoxetin eller et farmaceutisk acceptabelt salt af fluoxetin eller norfluoxetin til fremstilling af et oralt lægemiddel med anxiolytisk virkning.
- 10 3. Anvendelse ifølge krav 1 af fluoxetin-hydrochlorid eller norfluoxetin-hydrochlorid til fremstilling af et lægemiddel med anxiolytisk virkning.