

7011/50



~~52.957/SZE~~

59305  
KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

KIVONAT

Eljárás szorongáshoz társuló zavarok kezelésére  
szertralin alkalmazása útján

Pfizer Inc., NEW YORK, N. Y., AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

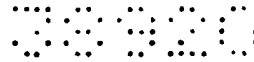
Bejelentés napja: 1990. 11. 02.

Elsőbbsége: 1989. 11. 02. (431,000),  
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A találmány tárgya eljárás szorongás-  
sal társuló zavarok, mint pánikbetegség, generalizált  
szorongás, agorafóbia, egyszerű fóbiák, szociofóbia,  
poszttraumás stressz-<sup>állapot</sup>, kényszerneurózis és  
introverzív személyiség/zavar kezelésére az /1S-cisz/-  
-4-/3,4-diklór-fenil/-1,2,3,4-tetrahidro-N-metil-1-  
-naftalin-amin /szertralin/ vagy e vegyület gyógsze-  
részetileg elfogadható sói alkalmazása útján.

R<sub>3</sub>

7011/80



A

~~52.957/SZE~~

S.B.G. & K.  
BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI  
ÉS SZABADALMI IRODA  
1061 BUDAPEST, DALSZÍNHÁZ U. 10.  
TELEFON: 153-3733

59305

M1205: AGIK 31/135

**KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY**

Eljárás szorongáshoz társuló zavarok kezelésére  
szertralin alkalmazása útján

Pfizer Inc., NEW YORK, N. Y.,  
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltalálók:

DOOGAN Declan P., CANTERBURY, Kent,  
NAGY-BRITANNIA,  
SCAPPATICCI Karen A., NEW YORK, N. Y.,  
HACKETT Elizabeth, NEW YORK, N. Y.,  
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Bejelentés napja: 1990. 11. 02.

Elsőbbsége: 1989. 11. 02. (431,000),  
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A találmány tárgya eljárás szorongással társuló zavarok, mint pánikbetegség, generalizált szorongásos állapot, tériszony, egyszerű fóbiák, szoció-fóbia, poszttraumás stressz-állapot, kényszerneurozis és introverzív személyiségzavar kezelésére az /1S-cisz/-4-/3,4-diklór-fenil/-1,2,3,4-tetrahidro-N-metil-1-naftalin-amin - általános nevén "szertralin" - , vagy e vegyület gyógyszerészetileg elfogadható sói használata útján.

A  $C_{12}H_{17}NOl_2$  tapasztalati képlettel és az /1/ szerkezeti képlettel megadható szertralin ismert antidepresszáns és anorektikus /étvágycsökkentő/ szer. A 4 536 518 számú Amerikai Egyesült Államokbeli szabadalmi leírás ismerteti a szertralint és az /I/ általános képletű - ahol Z jelentése /a/ általános képletű csoport és  $R_1$ ,  $R_2$ , W, X és Y a fentebb megjelölt szabadalmi leírásban megadott jelensű - rokon vegyületeket, és megállapítja, hogy az ilyen vegyületek emlősöknél in vivo körülmények között antidepresszáns és anorektikus hatásuak.

Találmányunk tárgya eljárás szorongással társuló zavarok kezelésére, mely szerint a rá-szoruló betegnek a szertralint vagy e vegyület farmakológiailag elfogadható sóját adjuk be a szorongás és a velejáró tünetek megelőzésére vagy enyhítésére

alkalmas mennyiségben. A találmány szerinti eljárással kezelhető, szorongással társuló zavarok közé tartozik a pánikbetegség, agorafóbia, egyszerű fóbiák, szociofóbia, poszttraumás stressz-állapot, kényszerneurózis és introverzív személyiségzavar.

A találmány szerint a szorongással társuló zavarok kezelésére a szertralin különféle ásványi és szerves savakkal képezett savaddíciós sói használhatók, így például a hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal, hidrogén-jodiddal, kénsavval, foszforsavval, ecetsavval, tejsavval, maleinsavval, fumasavval, citromsavval, borkősavval, borostyánkősavval és glukonsavval képezett sók.

A szertralin a szorongás és szorongással társuló zavarok tüneteinek megelőzésére vagy enyhítésére használható a szerrel kezelt betegeknél. Ezért eredményesen alkalmazható szorongással társuló zavarok, mint pánikbetegség, generalizált szorongásos állapot, agorafóbia, egyszerű fóbiák, szociofóbia, poszttraumás stressz-állapot, kényszerneurózis és introverzív személyiségzavar kezelésére. Egyéb /I/ általános képletű vegyületek hasonlóan hatásosak lehetnek.

A szertralin s 4 536 518 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás, főként



annak 2. példája szerint állítható elő.

Szorongással társuló zavarok kezelésekor a szertralin vagy gyógyszerészetileg elfogadható sói orálisan vagy parenterálisan alkalmazhatók. Kényszerneurozis kezelésekor általában mintegy napi 50-500 mg dózisban, és egyéb, szorongással társuló zavarok kezelésekor mintegy napi 25-500 mg dózisban alkalmazzuk, noha a kezelendő beteg állapotától és az alkalmazás útjától függően a fenti adagolás szükség szerint változhat. A vegyület magában, vagy gyógyszerészetileg elfogadható segédanyagokkal együtt használható orális vagy parenterális úton, és egyedi vagy ismételt dózisok egyaránt alkalmazhatók. Részletesebben szólva a szertralin és gyógyszerészetileg elfogadható sói számos eltérő dózisformában alkalmazhatók, azaz különféle gyógyszerészetileg elfogadható közömbös segédanyagokkal kombinálhatók tabletták, kapszulák, szögletes pasztillák, pirulák, cukorral bevont pasztillák, porok, permetek, vizes szuszpenziók, injiciálható oldatok, elixírek, szirupok és hasonló alakjában. A használt segédanyagok közé tartoznak szilárd hígítók vagy töltőanyagok, steril vizes közegek, különböző nem mérgező szerves oldószerek és mások. Ezenfelül az orális gyógyszerkészítmények megfelelően édesíthetők és/vagy izesíthetők az ilyen célokra

szokásosan használt típusu különféle anyagokkal. Szorongással társuló zavarok kezelése esetén a szertralin vagy gyógyszerészetileg elfogadható sójának mennyisége az említett dózisformákban mintegy 0,5-90 tömeg% /a teljes készítményre vonatkoztatva/, ami a kívánt egységdózisnak megfelelő mennyiség. A vegyület különböző polimorf, azaz több kristályalakban előforduló formákban lehet jelen.

Orális alkalmazás céljából különböző hordozóanyagokat, mint nátrium-citrátot, kalcium-karbonátot és kalcium-foszfátot, valamint különféle szétesést elősegítő anyagokat, mint keményítőt - előnyösen burgonya- vagy tápiókakeményítőt - , algin-savat és egyes komplex szilikátokat, továbbá kötőanyagokat, mint polivinilpirrolidont, szacharózt, zselatint és akácia-gumit tartalmazó tabletták használhatók. Tablettázási célokra emellett gyakran nagyon hasznosak a sikosítószerek, mint magnézium-sztearát, nátrium-lauril-szulfát és talkum. Hasonló típusu szilárd készítmények lágy és kemény zselatinkapszulák töltőanyagaiként is használhatók. Előnyös töltőanyag a laktóz /tejcukor/ is, valamint a nagymolekulatömegű polietilén-glikolok. Ha orálisan vizes szuszpenziókat és/vagy elixireket alkalmazunk, a szertralinhoz vagy gyógyszerészetileg elfogadható

sóihoz különböző édesítő vagy zamatosító szereket, színező anyagokat vagy festékeket, és - kivánt esetben - emulgeáló és/vagy szuszpendálószeret adhatunk, hígítókkal, mint vízzel, etanollal, propilénglikollal, glicerinnel és ezek különböző kombinációival együtt.

Parenterális alkalmazáshoz a szertralint vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóit oldat formájában használjuk, így szezám- vagy földimogyoróolajban, vagy vizes propilénglikolban, vagy N,N-dimetil-formamidban oldva, valamint a korábban felsorolt vízoldható, nem mérgező ásványi és szerves savakkal képezett addíciós sók steril vizes oldataiként. Az ilyen vizes oldatokat szükség esetén megfelelően pufferezzük és a folyékony hígítót először elegendő sóval vagy glukózzal izotóniássá tesszük. E sajátos vizes oldatok különösen alkalmasak intravénás, intramuszkuláris, szubkután és intraperitoneális injekciók számára. A használatos steril vizes közegek mind könnyen előállíthatók a szakember előtt ismeretes standard technikák segítségével.

Jellemző szilárd készítményt állítunk elő a következő anyagok összekeverése után, az alábbi tömegarányokat alkalmazva:

Cisz-/1S/-N-metil-4-/3,4-diklór-fenil/- -1,2,3,4-tetrahydro-1-tetrahydro-1-naftalin- -amin-hidroklorid	50
Nátrium-citrát	25
Alginsav	10
Polivinilpirrolidon	10
Magnézium-sztearát	5

A megszáritott készítmény alapos elkeverése után a keverékből tablettákat állítunk elő; a tablettákat úgy méretezzük, hogy egyenként 100 mg szertralin-hidrokloridot tartalmazzanak. Hasonló módon 5, 10, 25 illetve 50 mg szertralin-hidrokloridot tartalmazó tabletták is előállíthatók, minden esetben megfelelő mennyiségű naftalin-amin-sót használva.

Egy másik jellemző szilárd készítményt a következő anyagok összekeverése útján állítunk elő, az alábbi tömegarányok alkalmazásával:

Cisz-/1S/-N-metil-4-/3,4-diklór-fenil/- -1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalin-amin- -hidroklorid	50
Kalcium-karbonát	20
Polietilénglikol /átlagos mólsúly 4000/	30

Az így előállított, megszáritott szilárd keverékből

poralaku, minden tekintetben homogén terméket állítunk elő, majd e gyógyszerkészítményt tartalmazó lágy rugalmas és kemény zselatinkapszulákat készítünk, minden esetben megfelelő mennyiségű anyagot használva ahhoz, hogy egyenként 50 mg hatóanyagot tartalmazó kapszulákat kapjunk.

Szabadalmi igénypontok

1. Az /1S-cisz/-4-/3,4-diklór-fenil/-1,2,3,4-tetrahidro-N-metil-1-naftalin-amin vegyület felhasználása szorongáshoz kapcsolódó zavarok és e zavarokkal társuló tünetek kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyszer előállításához.

2. Az /1S-cisz/-4-/3,4-diklór-fenil/-1,2,3,4-tetrahidro-N-metil-1-naftalin-amin vegyület 1. igénypont szerinti felhasználása, azzal j e l l e m e z v e , hogy a szorongással társuló zavar körébe pánikbetegség, generalizált szorongásos állapot, agorafóbia, egyszerű fóbiák, szociofóbia, poszttraumás stressz-állapot és introverzív személyiségzavar tartoznak.

3. Az /1S-cisz/-4-/3,4-diklór-fenil/-1,2,3,4-tetrahidro-N-metil-1-naftalin-amin vegyület 1. igénypont szerinti felhasználása, azzal j e l l e m e z v e , hogy a szorongással társuló zavar pánikbetegség.

4. Az /1S-cisz/-4-/3,4-diklór-fenil/-1,2,3,4-tetrahidro-N-metil-1-naftalin-amin vegyület 1. igénypont szerinti felhasználása, azzal j e l l e m e z v e , hogy a szorongással társuló zavar genera-

lizált szorongásos állapot.

5. Az /1S-cisz/-4-/3,4-diklór-fenil/-  
-1,2,3,4-tetrahidro-N-metil-1-naftalin-amin vegyület  
1. igénypont szerinti felhasználása, azzal j e l l e -  
m e z v e , hogy a szorongással társuló zavar agora-  
fóbia.

6. Az /1S-cisz/-4-/3,4-diklór-fenil/-  
-1,2,3,4-tetrahidro-N-metil-1-naftalin-amin vegyület  
1. igénypont szerinti felhasználása, azzal j e l l e -  
m e z v e , hogy a szorongással társuló zavar szocio-  
fóbia.

7. Az /1S-cisz/-4-/3,4-diklór-fenil/-  
-1,2,3,4-tetrahidro-N-metil-1-naftalin-amin vegyület  
1. igénypont szerinti felhasználása, azzal j e l l e -  
m e z v e , hogy a szorongással társuló zavar egyszerű  
fóbia.

8. Az /1S-cisz/-4-/3,4-diklór-fenil/-  
-1,2,3,4-tetrahidro-N-metil-1-naftalin-amin vegyület  
1. igénypont szerinti felhasználása, azzal j e l l e -  
m e z v e , hogy a szorongással társuló zavar poszt-  
traumás stressz-állapot.

9. Az /1S-cisz/-4-/3,4-diklór-fenil/-  
-1,2,3,4-tetrahidro-N-metil-1-naftalin-amin vegyület  
1. igénypont szerinti felhasználása, azzal j e l l e -  
m e z v e , hogy a szorongással társuló zavar intro-

verzív személyiségzavar.

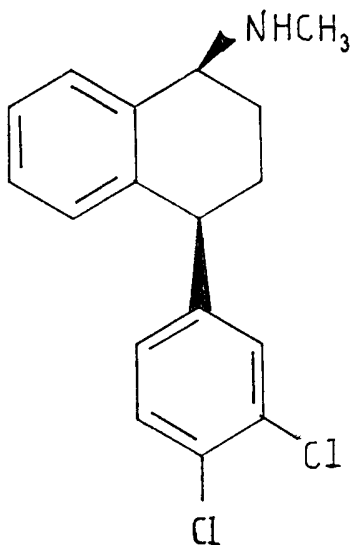
10. Az /1S-cisz/-4-/3,4-diklór-fenil/-  
-1,2,3,4-tetrahidro-N-metil-1-naftalin-amin vegyület  
1. igénypont szerinti felhasználása, azzal j e l l e -  
m e z v e , hogy a szorongással társuló zavar kényszer-  
neurózis.

A meghatalmazott:

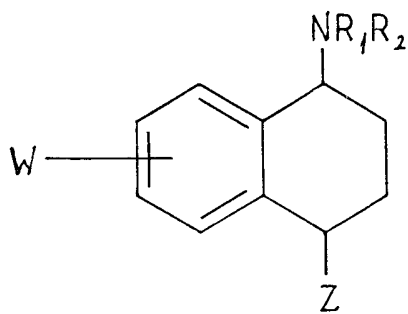
1 Cap rajz

S.B.G. & K.  
BUDAPESTI NEMZETI ÜGYVÉDI  
ÉS SZABADALMI IRODA  
1061 BUDAPEST, DAKSZÉNHAZ U. 10.  
TELEFON: 146 3143

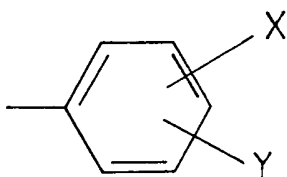
KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY 59305



(1)



(cis z)



(a)