

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 95.760

REQUERENTE: PFIZER INC., norte-americana, industrial,
com sede em 235 East 42nd Street, New
York, N.Y.10017, Estados Unidos da
América do Norte

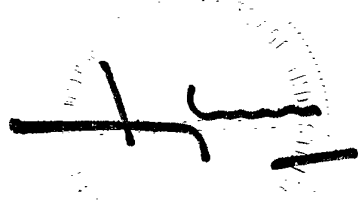
EPIGRAFE: "MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DE PERTURBAÇÕES
RELACIONADAS COM A ANSIEDADE USANDO
SERTRALINA"

INVENTORES: DECALN P.DOOGAN; KAREN A.SCAPPATICCI e
ELIZABETH HACKETT

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

2 de Novembro de 1989 sob o No.431,000, nos Estados
Unidos da América do Norte

95.760



PFIZER INC.

"MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DE PERTURBAÇÕES RELACIONADAS COM A ANSIEDADE USANDO SERTRALINA"

=====

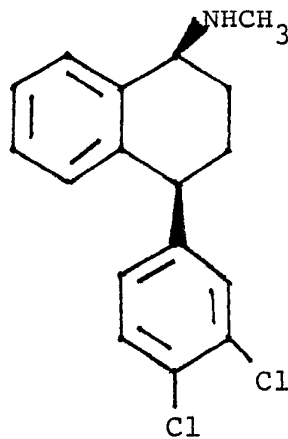
MEMÓRIA DESCRITIVA

RESUMO

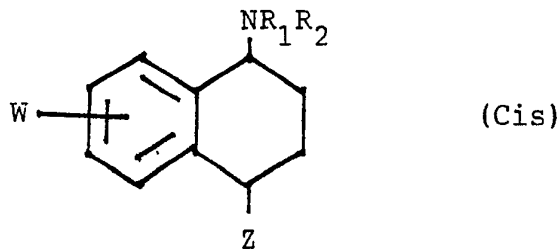
O presente invento diz respeito a um método para o tratamento de perturbações relacionadas com a ansiedade, o qual compreende a administração a um ser humano, necessitando desse tratamento, de uma quantidade do composto (1S-cis)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-N-metil-1-naftalenamina, também conhecida pelo nome genérico sertralina, ou de um seu sal farmacologicamente aceitável, eficaz na prevenção ou alívio da ansiedade e dos sintomas associados a perturbações relacionadas com a ansiedade.

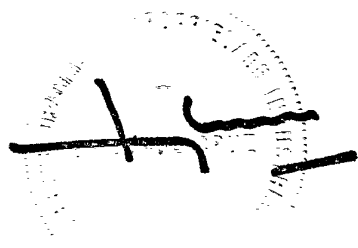
Este invento relaciona-se com um método para o tratamento de perturbações relacionadas com a ansiedade tais como o pânico, ansiedade generalizada, agorafobia, fobias simples, fobia social, stress pós-traumático, perturbação obsessiva-compulsiva e personalidade com comportamento defensivo, usando o composto (1S-cis)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahydro-N-metil-1-naftalenamina, aqui a seguir referido pelo seu nome genérico "sertralina", ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

A sertralina, que tem a fórmula empírica $C_{17}H_{17}NCl_2$ e a fórmula estrutural

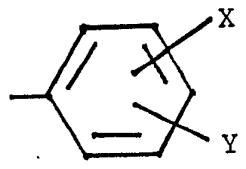


é um agente antidepressivo e anoréxico conhecido. A Patente dos E.U.A. No. 4.536.316, indicada em comum com o presente invento e aqui incorporada como referência, apresenta sertralina e compostos afins com a fórmula





em que Z é



e R_1 , R_2 , W, X e Y são tal como foram aqui definidos, e refere que esses compostos acrescentam actividade antidepressiva e anoréxica in vivo em maíferos.

O presente invento relaciona-se com um método para o tratamento de perturbações relacionadas com a ansiedade, compreendendo a administração a um paciente necessitando desse tratamento de uma quantidade de sertralina, ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, eficaz na prevenção ou alívio da ansiedade e dos sintomas associados a essa perturbação. Exemplos de perturbações relacionadas com a ansiedade que podem ser tratadas de acordo com o método deste invento são o pânico, ansiedade generalizada, agorafobia, fobias simples, fobia social, stress pós-traumático, perturbação obsessivo-compulsiva e perturbação da personalidade com comportamento defensivo.

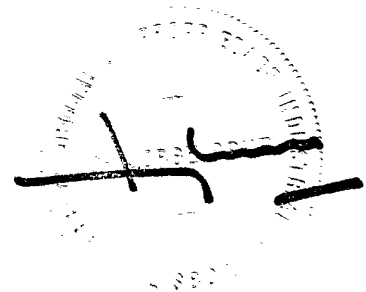
Exemplos de sais farmacêuticamente aceitáveis de sertralina que podem ser usados para o tratamento de perturbações relacionadas com a ansiedade de acordo com o presente invento são os sais de adição de ácido de vários ácidos minerais e orgânicos tais como o ácido clorídrico, bromídrico, iodídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, láctico, maléico, fumarico, cítrico, tartárico, succínico, e glucónico.

A sertralina pode ser usada para evitar ou aliviar a ansiedade e os sintomas associados às perturbações relacionadas com a ansiedade em doentes tratados com a droga. É assim útil no

tratamento e seguimento de perturbações relacionadas com a ansiedade tais como o pânico, ansiedade generalizada, agorafobia, fobias simples, fobia social, stress pós-traumático, perturbação obsessiva-compulsiva e personalidade com comportamento defensivo. Outros compostos da fórmula I anteriormente indicada podem ter uma eficácia semelhante.

A sertralina pode ser preparada tal como foi descrito na Patente dos E.U.A. No. 4.336.518, e particularmente, no Exemplo 2 dessa patente.

A sertralina, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, quando usados para tratar perturbações relacionadas com a ansiedade, podem ser administrados oralmente ou parentericamente, e geralmente administrada em doses variando entre cerca de 50-500 mg por dia quando usada para tratar a perturbação obsessiva-compulsiva, e de 25-500 mg por dia quando usada para tratar outras perturbações relacionadas com a ansiedade, embora ocorram necessariamente variações dependendo da situação do individuo a ser tratado e da via de administração escolhida. Pode ser administrada isoladamente ou em combinação com veiculos farmacêuticamente aceitáveis por qualquer uma das vias anteriormente referidas, e essa administração pode ser realizada em doses simples e múltiplas. Mais particularmente, a sertralina, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, pode ser administrado sob uma série de diferentes formas de dosagem, isto é, pode ser combinada com varios veiculos inertes farmacêuticamente aceitáveis sob a forma de comprimidos, cápsulas, pastilhas, trociscos, rebuçados, pós, sprays, suspensões aquosas, soluções injectáveis, elixires, xerops, etc. Esses veiculos incluem diluentes ou agentes de enchimento sólidos, meios aquosos estéreis e varios solventes orgânicos não tóxicos, etc. Além disso, essas formulações farmacêuticas orais podem ser apropriadamente adoçadas e/ou aromatiza-



das por meio de vários agentes do tipo habitualmente utilizado para essas finalidades. Em geral, a sertralina, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, quando usada para tratar uma perturbação relacionada com a ansiedade, está presente nessas formas de dosagem com níveis de concentração variando entre cerca de 0,5% e cerca de 50% em peso da composição total, isto é, em quantidades que são suficientes para proporcionar a desejada unidade de dosagem. Pode existir em diferentes formas poliméricas, isto é, diferentes formas cristalinas.

Para administração oral, comprimidos contendo vários excipientes tais como citrato de sódio, carbonato de cálcio e fosfato de cálcio podem ser utilizados juntamente com vários agentes de desintegração tais como amido, de preferência amido de batata ou tapioca, ácido alginico e certos silicatos complexos, juntamente com agentes de ligação tais como polivinilpirrolidona, sucrose, gelatina e acácia. Adicionalmente, agentes de lubrificação tais como estearato de magnésio, sulfato laurilo de sódio e talco são frequentemente úteis para a formação de comprimidos. Composições sólidas de um tipo semelhante podem também ser utilizadas como agentes de enchimento em cápsulas de gelatina mole e dura; os agentes de enchimento preferidos incluem lactose ou açúcar do leite assim como polietileno glicólico de elevado peso molecular. Quando se pretende obter suspensões aquosas e/ou elixires para administração oral, a sertralina, ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis, podem ser combinados com vários agentes adoçantes ou aromatizantes, matérias corantes ou pigmentos e, se desejado, agentes de emulsificação e/ou suspensão, juntamente com diluentes tais como água, etanol, propileno glicol, glicerina e várias suas combinações.

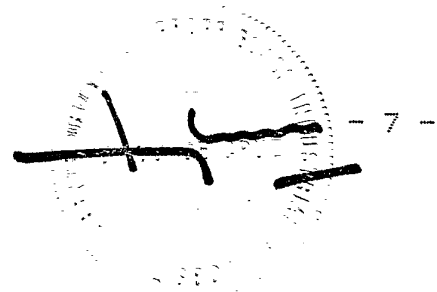
Para administração parentérica, podem ser utilizadas soluções de sertralina, ou de um seu sal farmacêuticamente

aceitável, em óleo de sésamo ou de amendoim ou em propileno glicol aquoso ou N,N-dimetilformamida, assim como soluções aquosas estéreis de sais de adição de ácido mineral ou orgânico não tóxico, solúveis na água, previamente enumerados. Essas soluções aquosas devem ser tamponadas apropriadamente se necessário e o diluente líquido deve ser em primeiro lugar tornado isotônico com suficiente solução salina ou glicose. Estas soluções aquosas particulares são especialmente apropriadas para injeção intravenosa, intramuscular, subcutânea e intraperitoneal. Neste aspecto, os meios aquosos estéreis utilizados são todos obtidos rapidamente por meio de técnicas padrão bem conhecidas pelos especialistas nesta técnica.

Uma composição farmacêutica sólida seca típica é preparada misturando os materiais que se seguem entre si nas proporções em peso indicadas mais abaixo:

Clorohidreto de cis-(1S)-N-metil-4-(3,4-diclorofenil)-
-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftaleneamina: 50
Citrato de sódio: 25
Ácido alginico: 10
Polivinilpirrolidona: 10
Estearato de magnésio: 5

Devido da composição seca ser completamente misturada, os comprimidos são puncionados a partir da mistura resultante, tendo cada comprimido um tamanho tal que contenha 100 mg de clorohidreto de sertralina. São também preparados outros comprimidos de um modo semelhante contendo 5, 10, 25, e 50 mg de clorohidreto de sertralina respectivamente, usando a quantidade apropriada de sal naftaleneamina em cada caso.



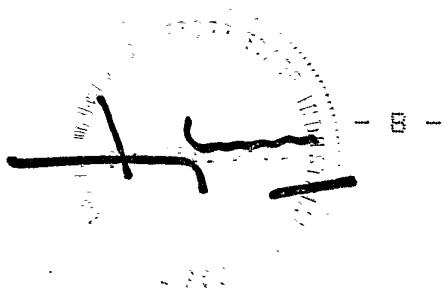
Uma outra composição sólida seca típica é preparada combinando os materiais que se seguem entre si em proporções em peso indicadas mais abaixo:

Clorohidrato de cis-(1S)-N-metil-4-(3,4-diclorofenil)-
-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleneamina: 50

Carbonato de cálcio: 20

Poli-etileno glicol, peso molecular médio, 4.000: 30

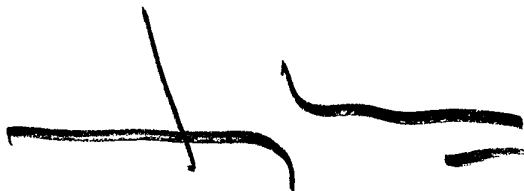
A mistura sólida seca assim preparada é então agitada cuidadosamente de modo a obter-se um produto em pó que seja completamente uniforme em todos os aspectos. São então preparadas cápsulas de gelatina moles elásticas e duras contendo esta composição farmacêutica, utilizando uma quantidade suficiente de material em cada caso de modo a fornecer a cada cápsula 50 mg do ingrediente activo.



REIVINDICAÇÃO

Método para a utilização do composto (1S-cis)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-N-metil-1-naftalenamina para tratar ou prevenir uma perturbação relacionada com a ansiedade e os sintomas associados com essa perturbação, nomeadamente pânico, ansiedade generalizada, agorafobia, fobias simples, fobia social, stress pós-traumático, personalidade com comportamento defensivo e comportamento obsessivo-compulsivo, caracterizado por se administrar a um paciente o referido composto, isoladamente ou em combinação com veículos farmacologicamente aceitáveis, numa gama de dosagem de 25 a 500 mg por dia.

Lisboa, 31 de Outubro de 1990



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º
1200 LISBOA