(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 690 34 223 T2** 2006.11.02

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 129 708 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **690 34 223.3**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 103 959.1**
(96) Europäischer Anmeldetag: **29.10.1990**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **05.09.2001**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **31.05.2006**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **02.11.2006**

(51) Int Cl.[8]: ***A61K 31/135*** (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
431000 **02.11.1989** **US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

(73) Patentinhaber:
Pfizer Inc., New York, N.Y., US

(74) Vertreter:
Henkel, Feiler & Hänzel, 80333 München

(72) Erfinder:
Doogan, Declan P., Canterbury, Kent, GB; Scappaticci, Karen A., New York, State of New York, US; Hackett, Elizabeth, New York, State of New York, US

(54) Bezeichnung: **Sertralin zur Behandlung der sozialen Phobie**

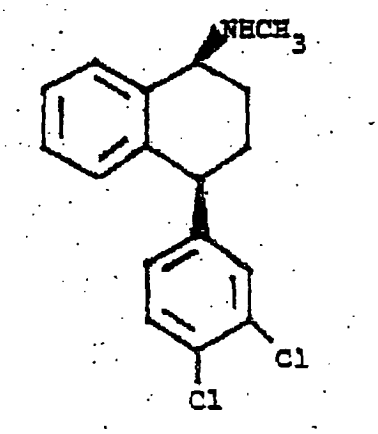
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

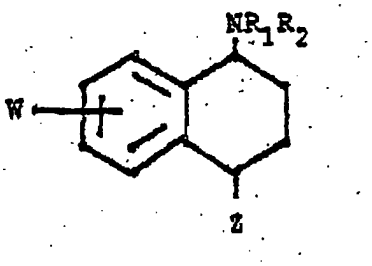
Beschreibung

[0001] Diese Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung der mit Angst in Verbindung stehenden Störung soziale Phobie unter Verwendung der Verbindung (1S-cis)-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-N-methyl-1-naphthalinamin, die im Folgenden durch ihren Freinamen "Sertralin" bezeichnet wird, oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes derselben.

[0002] Sertralin, das die empirische Formel $C_{12}H_{17}NCl_2$ und die Strukturformel

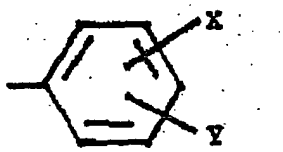


aufweist, ist ein bekanntes Antidepressivum und Anorektikum. Das US-Patent 4 536 518 des gleichen Inhabers wie die vorliegende Erfindung offenbart Sertralin und verwandte Verbindungen der Formel



(cis)

worin Z für



steht und R_1, R_2, W, X und Y wie darin definiert sind und es stellt fest, dass derartige Verbindungen antidepressive und anorektische Aktivität in vivo bei Säugern zeigen.

[0003] Die folgende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung der mit Angst in Verbindung stehenden Störung soziale Phobie, das die Verabreichung einer zur Prävention oder Milderung von sozialer Phobie und den mit einer derartigen Störung in Verbindung stehenden Symptomen wirksamen Menge von Sertralin oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz desselben an einen eine derartige Behandlung benötigenden Patienten umfasst.

[0004] Beispiele für pharmazeutisch akzeptable Salze von Sertralin, die zur Behandlung der mit Angst in Verbindung stehenden Störung verwendet werden können, gemäß der vorliegenden Erfindung sind die Säureadditionssalze verschiedener Mineral- und organischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwassersäure, Iodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Milchsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Citronensäure, Weinsäure, Bernsteinsäure und Gluconsäure.

[0005] Sertralin kann zur Prävention oder Milderung von Angst und den Symptomen, die mit der mit Angst in Verbindung stehenden Störung soziale Phobie verbunden sind, bei mit dem Arzneimittel behandelten Patienten verwendet werden. Andere Verbindungen der obigen Formel (I) können ähnlich wirksam sein.

[0006] Sertralin kann gemäß der Beschreibung im US-Patent 4 536 518 und insbesondere in Beispiel 2 dieses Patents hergestellt werden.

[0007] Sertralin oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz desselben kann, wenn es zur Behandlung von mit Angst in Verbindung stehenden Störungen verwendet wird, entweder oral oder parenteral verabreicht werden. Es wird allgemein in Dosierungen im Bereich von etwa 50–500 mg pro Tag bei der Verwendung zur Behandlung einer obsessiv-kompulsiven Störung und von etwa 25–500 mg pro Tag bei Verwendung zur Behandlung anderer mit Angst in Verbindung stehender Störungen verabreicht, obwohl Variationen zwangsläufig in Abhängigkeit vom Zustand des zu behandelnden Subjekts und dem speziellen gewählten Verabreichungsweg erfolgen. Es kann entweder allein oder in Kombination mit pharmazeutisch akzeptablen Trägern auf einem der obigen Wege verabreicht werden und eine derartige Verabreichung kann in sowohl Einzeldosierungen als auch Mehrfachdosierungen durchgeführt werden. Insbesondere kann Sertralin oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz desselben in einer breiten Vielzahl unterschiedlicher Dosierungsformen verabreicht werden, d. h. es kann mit verschiedenen pharmazeutisch akzeptablen inerten Trägern in der Form von Tabletten, Kapseln, Pastillen, Lutschtabletten, harten Bonbons, Pulvern, Sprays, wässrigen Suspensionen, injizierbaren Lösungen, Elixieren, Sirupen und dergleichen kombiniert werden. Derartige Träger umfassen feste Verdünnungsmittel oder Füllstoffe, sterile wässrige Medien und verschiedene nichttoxische organische Lösemittel und dergleichen. Darüber hinaus können derartige orale pharmazeutische Formulierungen mittels verschiedener Mittel des üblicherweise für derartige Zwecke verwendeten Typs in geeigneter Weise gesüßt und/oder aromatisiert werden. Allgemein ist Sertralin oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz desselben bei Verwendung zur Behandlung einer mit Angst in Verbindung stehenden Störung in derartigen Dosierungsformen in Konzentrationsmengen im Bereich von etwa 0,5 bis etwa 90 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Zusammensetzung, d. h. in Mengen, die zur Bereitstellung der gewünschten Dosierungseinheit ausreichend sind, vorhanden. Es kann in verschiedenen polymorphen Formen, d. h. verschiedenen kristallinen Formen, existieren.

[0008] Für Zwecke oraler Verabreichung können Tabletten, die verschiedene Streckmittel, wie Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Calciumphosphat, zusammen mit verschiedenen den Zerfall fördernden Mitteln, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffel- oder Tapiokastärke, Alginsäure und bestimmte komplexe Silicate zusammen mit Bindemitteln, wie Polyvinylpyrrolidon, Saccharose, Gelatine und Akaziengummi enthalten, verwendet werden. Ferner sind Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum häufig für Tablettierungszwecke sehr günstig. Feste Zusammensetzungen eines ähnlichen Typs können ebenfalls als Füllstoffe in weichen und harten gefüllten Gelatinekapseln verwendet werden; bevorzugte Füllstoffe können auch Lactose oder Milchzucker sowie Polyethylenglykole mit hohem Molekulargewicht umfassen. Wenn wässrige Suspensionen und/oder Elixiere zur oralen Verabreichung gewünscht sind, kann das Sertralin oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz desselben mit verschiedenen Süßungs- oder Aromatisierungsmitteln, Farbstoffen oder -mitteln und, falls gewünscht, Emulgatoren und/oder Suspendiermitteln zusammen mit Verdünnungsmitteln, wie Wasser, Ethanol, Propylenglykol, Glycerin, und verschiedenen ähnlichen Kombinationen derselben kombiniert werden.

[0009] Für Zwecke einer parenteralen Verabreichung können Lösungen von Sertralin oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz desselben in Sesam- oder Erdnussöl oder in wässrigem Propylenglykol oder N,N-Dimethylformamid sowie sterile wässrige Lösungen der wasserlöslichen, nichttoxischen Additionssalze von Mineral- und organischen Säuren, die zuvor aufgezählt wurden, verwendet werden. Derartige wässrige Lösungen sollten, falls nötig, in geeigneter Weise gepuffert werden und das flüssige Verdünnungsmittel sollte zunächst mit ausreichend Kochsalzlösung oder Glucose isotonisch gemacht werden. Diese speziellen wässrigen Lösungen sind für Zwecke einer intravenösen, intramuskulären, subkutanen und intraperitonealen Injektion besonders geeignet. In diesem Zusammenhang sind die verwendeten sterilen wässrigen Medien alle durch dem Fachmann bekannte Standardtechniken ohne weiteres erhältlich.

[0010] Eine typische trockene feste pharmazeutische Zusammensetzung wird durch Zusammenmischen der im Folgenden angegebenen Materialien in den im Folgenden spezifizierten Gewichtsanteilen hergestellt:

cis-(1S)-N-Methyl-4-(3,4-dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalinaminhydrochlorid:	50
Natriumcitrat:	25
Alginsäure:	10
Polyvinylpyrrolidon:	10
Magnesiumstearat:	5

[0011] Nach dem sorgfältigen Mischen der getrockneten Zusammensetzung werden Tabletten aus dem ge-

bildeten Gemisch ausgestanzt, wobei jede Tablette einer derartigen Größe ist, dass sie 100 mg Sertralinhydrochlorid enthält. Andere Tabletten werden ebenfalls in ähnlicher Weise derart, dass sie 5, 10, 25 bzw. 50 mg Sertralinhydrochlorid enthalten, durch Verwendung der entsprechenden Menge des Naphthalinaminsalzes in jedem Fall hergestellt.

[0012] Eine weitere typische trockene feste pharmazeutische Zusammensetzung wird durch Kombination der im Folgenden angegebenen Materialien in den im Folgenden angegebenen Gewichtsanteilen hergestellt:

cis-(1S)-N-Methyl-4-(3,4-dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalinaminhydrochlorid:	50
Calciumcarbonat:	20
Polyethylenglykol, durchschnittliches Molekulargewicht 4000:	30

[0013] Das so hergestellte getrocknete feste Gemisch wird dann sorgfältig so gerührt, dass ein pulverförmiges Produkt erhalten wird, das in jeder Hinsicht vollständig gleichförmig ist. Weiche elastische und harte gefüllte Gelatinekapseln, die diese pharmazeutische Zusammensetzung enthalten, werden dann unter Verwendung einer in jedem Fall so ausreichenden Menge Material, dass jede Kapsel mit 50 mg des Wirkstoffs ausgestattet ist, hergestellt.

Patentansprüche

1. Verwendung der Verbindung (1S-cis)-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-N-methyl-1-naphthalinamin oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes derselben zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prävention von sozialer Phobie und den mit einer derartigen Störung in Verbindung stehenden Symptomen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen