



(19) **HU**

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
Magyar Szabadalmi Hivatal

(11) Lajstromszám: **225 328**

(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 03 00237**

(22) A bejelentés napja: **2001. 02. 07.**

(40) A közzététel napja: **2003. 07. 28.**

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2006. 09. 28.**

(51) Int. Cl.: **A61K 31/454** (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 25/34 (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/FR 01/00356

(87) A nemzetközi közzétételi szám: **WO 0158450**

(30) Elsőbbségi adatok:

00/01682 2000. 02. 09. FR

(73) Jogosult:

Sanofi-Aventis, Párizs (FR)

(72) Feltalálók:

**Blanchard, Jean Charles, Saint Mande (FR);
Menard, Francois, Párizs (FR)**

(74) Képviselő:

**Mármárosi Tamásné, CHINOIN Gyógyszer és
Vegyszertári Termékek Gyára Rt., Budapest**

(54) **N-Piperidino-5-(klór-fenil)-1-(2,4-diklór-fenil)-4-metil-pirazol-3-karboxamid
alkalmazása dohányzás abbahagyásának megkönnyítésére szolgáló
gyógyszerkészítmény előállítására**

(57) Kivonat

A találmány tárgya N-piperidino-5-(klór-fenil)-1-(2,4-di-
klór-fenil)-4-metil-pirazol-3-karboxamid alkalmazása

dohányzás abbahagyásának elősegítésére szolgáló
gyógyszerkészítmények előállítására.

HU 225 328 B1

A jelen találmány a CB1 receptorokként ismert központi kannabinoid receptorok egy antagonistájának új alkalmazására vonatkozik. Közelebbről a találmány egy CB1 receptor antagonistá olyan gyógyászati termékek előállítására való alkalmazására vonatkozik, amelyek segítik a dohányzás abbahagyását.

Több szabadalmi leírásban és szabadalmi bejelentésben ismertettek olyan vegyületcsaládokat, amelyek affinitást mutatnak a kannabinoid receptorok iránt, ilyen például az EP-576 357 számú európai szabadalmi bejelentés, amelyben pirazolszármazékokat ismertetnek, és a WO 96/02248 számon közrebocsátott nemzetközi szabadalmi bejelentés, amelyben benzo-furán-származékokat írnak le.

Közelebbről az (I) képletű N-piperidino-5-(4-klór-fenil)-1-(2,4-diklór-fenil)-4-metil-pirazol-3-karboxamidot, amelyre a továbbiakban (A) vegyületként hivatkozunk, a vegyület gyógyászati lag elfogadható sóit és szolvátjait az EP-656 354 számú európai szabadalmi leírásban és M. Rinaldi-Carmona és munkatársai a *FEBS Lett.* 350, 240–244 (1994) irodalmi helyen írják le mint CB₁ központi receptor antagonistákat.

Ismertették, hogy az (A) vegyület és sói, amelyek központi kannabinoid receptor antagonisták, étvággal kapcsolatos rendellenességek kezelésére, közelebbről anorexián szereként és pszichotrop anyagok alkalmazását kísérő rendellenességek kezelésében használhatók. Emellett a WO 99/00119 számú nemzetközi közzétételi iratban központi kannabinoid receptor antagonisták alkalmazását írják le kielégíthetetlen vágy, azaz fogyasztás iránti vágy, közelebbről cukrok, szénhidrátok, alkohol vagy szerek és általánosabban étvágygerjesztő komponensek fogyasztása iránti vágy szabályozására.

Mi azt találtuk, hogy az (A) vegyület, a vegyület gyógyászati lag elfogadható sói és szolvátjai segítenek a dohányzás abbahagyásában, és nikotinfüggőség kezelésében és/vagy a nikotinelvonás tüneteinek kezelésében használhatók.

Ily módon az (A) vegyületnek, a vegyület gyógyászati lag elfogadható sójának vagy szolvátjának az adagolása lehetővé teszi a nikotinfogyasztókban, így a dohányzóknban, a dohányzástól való teljes vagy részleges absztinencia korai vagy késleltetett fellépésének megfigyelését. Ezen túlmenően a nikotinelvonás tünetei lényegesen enyhülnek, vagy akár el is maradnak, és a dohányzás abbahagyása után a testtömeg-növekedés csökken vagy nem is jelentkezik.

A jelen találmány egyik tárgya N-piperidino-5-(4-klór-fenil)-1-(2,4-diklór-fenil)-4-metil-pirazol-3-karboxamidnak, a vegyület gyógyászati lag elfogadható sójának vagy szolvátjának alkalmazása gyógyászati termékek előállítására, amelyek segítenek a dohányzás abbahagyásában, és a nikotinfüggőség kezelésében és/vagy a nikotinelvonás tüneteinek kezelésében használhatók.

A jelen találmány szerint az (A) vegyületet, a vegyület gyógyászati lag elfogadható sóját vagy szolvátját más hatóanyaggal kombinációban is alkalmazhatjuk gyógyászati termékek előállítására, amelyek segítenek

a dohányzás abbahagyásában, és a nikotinfüggőség kezelésében és/vagy a nikotinelvonás tüneteinek kezelésében használhatók.

Az (A) vegyületet például

- nikotinnal, egy nikotinagonistával vagy egy részleges nikotinagonistával, vagy
- egy monoamino-oxidáz-gátlóval (MAOI),
- vagy bármely más hatóanyaggal, amelynek kimutatták a dohányzás abbahagyását segítő hatékonyságát, például egy depresszióellenes szerrel, így bupropionnal, doxepinnel, nortriptilinnel, vagy egy szorongásgátló szerrel, például buspironnal vagy klonidinnel kombinálhatjuk.

Gyógyászati terméként való alkalmazásra az (A) vegyületet, a vegyület gyógyászati lag elfogadható sóját vagy szolvátját önmagában vagy más hatóanyaggal alkotott kombinációban gyógyászati készítménnyé kell formulálni.

Ennek megfelelően a jelen találmány N-piperidino-5-(4-klór-fenil)-1-(2,4-diklór-fenil)-4-metil-pirazol-3-karboxamidot, a vegyület gyógyászati lag elfogadható sóját vagy szolvátját és egy másik hatóanyagot kombinációban tartalmazó gyógyászati készítményekre is vonatkozik, a másik hatóanyag olyan vegyület, amely segít a dohányzás abbahagyásában, és/vagy amely a nikotinfüggőség kezelésében és/vagy a nikotinelvonás tüneteinek kezelésében használható. A másik hatóanyag előnyösen

- a nikotin, egy nikotinagonista vagy egy részleges nikotinagonista, vagy
- egy monoamino-oxidáz-inhibitor (MAOI),
- vagy bármely más olyan hatóanyag, amelynek kimutatták a dohányzás abbahagyását segítő hatékonyságát, például egy depresszióellenes szer, így bupropion, doxepin, nortriptilin, vagy szorongásgátló szer, például buspiron vagy klonidin.

A jelen találmány szerinti, orális, szublingvális, szubkután, intramuszkuláris, intravénás, transzdermális, lokális vagy rektális adagolásra alkalmas gyógyászati készítményekben a hatóanyagot önmagában vagy más hatóanyaggal kombinációban egység adagolási formákban szokásos gyógyszerészeti hordozókkal alkotott keverék formájában adagolhatjuk állatoknak és embereknek. A megfelelő egység adagolási formák az orális formák, így a tabletták, gélkapszulák, pirulák, porok, szemcsék, rágógumik és orális oldatok vagy szuszpenziók, szublingvális és bukkális adagolási formák, aeroszolok, implantátumok, lokális, transzdermális, szubkután, intramuszkuláris, intravénás, intranazális vagy intraokuláris adagolási formák és a rektális adagolási formák.

A jelen találmány szerinti gyógyászati készítményekben a hatóanyag(oka)t általában dóziségségekben formuláljuk. A dóziségség 0,5 és 300 mg, előnyösen 5 és 60 mg, és különösen 5 és 40 mg közötti mennyiségű hatóanyagot tartalmaz dóziségségenként napi 1–3 alkalommal való beadásra.

Noha ezek a dózisok átlagos helyzetekre vonatkoznak, lehetnek olyan speciális esetek, amikor nagyobb vagy kisebb dózisok megfelelőek, és az ilyen dózisok

szintén a találmány részét képezik. A szokásos gyakorlat szerint az egyes betegeknek megfelelő dózist az orvos állapítja meg az adagolás módjának, a beteg korának, testtömegének és válaszreakciójának figyelembevételével.

Amikor szilárd készítményt tabletták formájában állítunk elő, a mikronizált vagy nem mikronizált hatóanyag(ok)hoz nedvesítőszert, például nátrium-lauril-szulfátot adhatunk, és az egészet gyógyszerészeti vivőanyaggal, például szilícium-dioxiddal, keményítővel, laktózzal, magnézium-sztearáttal, talkummal vagy hasonlóval keverhetjük. A tablettákat szacharózzal, különféle polimerekkel vagy más megfelelő anyagokkal bevonhatjuk, vagy olyan módon kezelhetjük, hogy nyújtott vagy késleltetett hatóanyag-leadásúak legyenek, és úgy, hogy a hatóanyag egy előre meghatározott mennyiségét folyamatosan adják le.

Gélkapszula alakú készítményt úgy kapunk, hogy a hatóanyag(ka)t hígítóanyaggal, például glikollal vagy egy glicerín-észterrel elegyítjük, és a kapott elegyet lágy vagy kemény gélkapszulákba töltjük.

A szirup vagy elixír formában előállított készítmény a hatóanyag(ka)t édesítőszerrel, előnyösen kalóriamentes édesítőszerrel, metil-parabén és propil-parabén antiszeptikumokkal és ízfokozóval, valamint megfelelő színezőanyaggal együtt tartalmazhatja.

A vízben diszpergálható porok vagy szemcsék a hatóanyag(ka)t diszpergálószerekkel vagy nedvesítőszerekkel, vagy szuszpendálószerekkel, így poli(vinil-pirrolidon)-nal vagy polividonnal, valamint édesítőszerekkel vagy ízfokozókkal alkotott keverék formájában foglalhatják magukban.

Rektális adagolásra kúpokat használunk, amelyeket olyan kötőanyagokkal, például kakaóvajjal vagy polietilén-glikolokkal állítunk elő, amelyek a rektális hőmérsékleten megolvadnak.

Parenterális adagolásra olyan vizes szuszpenziókat, izotóniás sóoldatokat vagy steril injektálható oldatokat használunk, amelyek gyógyászatiilag kompatibilis diszpergálószereket és/vagy szolubilizálószereket, például propilén-glikolt vagy butilén-glikolt tartalmaznak.

Ily módon intravénás injektálásra alkalmas vizes oldat készítésére társoldószert, például egy alkoholt, így etanolt vagy egy glikolt, például polietilén-glikolt vagy propilén-glikolt és egy hidrofíli felületaktív anyagot, például poliszorbát 80-at alkalmazhatunk. Intramuszkulárisan injektálható olajos oldat elkészítésénél a hatóanyagot egy trigliceridben vagy egy glicerín-észterben oldhatjuk.

Transzdermális adagolásra multilamináris formában vagy a hatóanyagot alkoholos oldatban tartalmazó tartállyal rendelkező formában előállított tapaszokat használhatunk.

A hatóanyag(ka)t mikrokapszulák vagy mikrogömbök formájában is formulálhatjuk adott esetben egy vagy több hordozóval vagy adalék anyaggal.

A hatóanyag(ok) lehet(nek) ciklodextrinnel, például α -, β - vagy γ -ciklodextrinnel, 2-hidroxi-propil- β -ciklodextrinnel vagy metil- β -ciklodextrinnel alkotott komplex formájában is.

A nyújtott hatóanyag-leadású formák között vannak az implantátumok, amelyek krónikus kezeléseket esetében hasznosak, és amelyek alkalmazhatók. Ezeket az implantátumokat olajos szuszpenzió formájában vagy mikrogömbök szuszpenziójának formájában állíthatjuk elő egy izotóniás közegben.

Az (A) vegyületet előnyösen orális, egyetlen napon-ta beveendő dózisban adagoljuk.

A találmány egy másik megvalósításának megfelelően az (A) vegyületet, a vegyület gyógyászatiilag elfogadható sóját vagy szolvátját és a vele kombinált másik hatóanyagot egyidejűleg, külön-külön vagy egymást követően adagolhatjuk a dohányzás abbahagyásának segítésére.

Az „egyidejű alkalmazás” azt jelenti, hogy a találmány szerinti készítmény vegyületeit egy és ugyanazon gyógyszerformában adagoljuk.

A „külön-külön való alkalmazás” kifejezés azt jelenti, hogy a találmány szerinti készítmény két vegyületét ugyanabban az időben, külön gyógyszerformában adjuk be.

Az „egymást követő alkalmazás” kifejezés arra utal, hogy a találmány szerinti készítmény első vegyületét egy gyógyszerformában, majd ezt követően a találmány szerinti készítmény második vegyületét eltérő gyógyszerformában adjuk be.

Ezen „egymást követő alkalmazás” esetében a találmány szerinti készítmény első vegyületének a beadása és a találmány szerinti készítmény második vegyületének a beadása között eltelt idő általában nem haladja meg a 24 órát.

A gyógyszerformák, amelyek a találmány szerinti készítményt alkotó vegyületeknek csak egyikét vagy a két vegyület kombinációját tartalmazzák, és amelyek a fentebb leírt különböző típusú alkalmazásokra használhatók, például orális, nazális, parenterális vagy transzdermális adagolásra lehetnek megfelelőek.

Ily módon a „külön-külön való alkalmazás” esetében és az „egymást követő alkalmazás” esetében két különböző gyógyszerformát készíthetünk ugyanazon alkalmazási módra vagy eltérő alkalmazási módra (orális és transzdermális vagy orális és nazális vagy parenterális és transzdermális stb.).

A találmány így a dohányzás abbahagyásában segítő kitre is vonatkozik, amely (A) vegyületet és egy másik, a dohányzás abbahagyásában segítő hatóanyagot tartalmaz, a kitben az (A) vegyület és az említett hatóanyag külön rekeszben és csomagolásban van, amely lehet azonos vagy eltérő, és ezek egyidejű, külön-külön való vagy egymást követő adagolásra készültek. Az említett hatóanyag előnyösen

- a nikotin, egy nikotinagonista vagy egy részleges nikotinagonista, vagy
- egy monoamino-oxidáz-inhibitor (MAOI),
- vagy bármely más olyan hatóanyag, amelynek kimutatták a dohányzás abbahagyását segítő hatékonyságát, például egy depresszióellenes szer, így bupropion, doxepin, nortriptilin, vagy szorongásgátló szer, például buspiron vagy klonidin.

A találmány a továbbiakban a dohányzás abbahagyásában segítő eljárásra is vonatkozik, amelynek során a nikotinfogyasztónak az (A) vegyületnek, a vegyület gyógyászati lag elfogadható sójának vagy szolvátjának terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk.

Az (A) vegyület hatásait patkányokban olyan modellben tanulmányoztuk, amely előre jelzi a nikotinfüggőségre gyakorolt hatásokat: nikotin önadalolása W. T. Corrigan és munkatársai szerint, amelyet a *Psychopharmacology*, 99, 473–478 (1989) irodalmi helyen írtak le.

A 0,3 mg/kg és 1 mg/kg dózisban adagolt (A) vegyület statisztikusan szignifikáns módon csökkenti a nikotininjekciók számát azon patkányok esetében, amelyek megtanulták a nikotin intravénásan történő önadalolását.

Ily módon az (A) vegyület pozitív hatásait figyeltük meg ezen a két modellen.

Egy kétszeresen vak vizsgálatot végeztünk olyan egyénnel, akik naponta 15-nél több cigarettát szívnak el, és akik nikotinfüggőség tüneteit mutatták. A betegek 40 mg (A) vegyületet kaptak naponta 10 héten át, ezen belül 2 hétig a dohányzástól való elvonási időszak kezdete előtt. A kezelt csoportban a placebocsoporthoz képest az elvonás magasabb szintje volt megfigyelhető, különösen a kezelés utolsó 4 hetében. A dohányzástól való elvonást a kilehelt szén-monoxid és a plazmában levő kotinin szintjének heti mérése is bizonyította.

1. példa

Gélkapszula, amely az (A) vegyületet 5 mg dózisban tartalmazza

Mikronizált (A) vegyület	5,00 mg
Kukoricakeményítő	51,00 mg
Laktóz-monohidrát	99,33 mg
Polividon	4,30 mg
Nátrium-lauril-szulfát	0,17 mg
Térhálós nátrium-karboxi-metil-cellulóz	8,50 mg
Tisztított víz a nedvesgranuláláshoz elegendő mennyiségben	
Magnézium-sztearát	1,70 mg
Összesen	170 mg

A fenti keveréket egy 3-as számú opak fehér gélkapszulába töltjük.

2. példa

Gélkapszula, amely az (A) vegyületet 10 mg dózisban tartalmazza

Mikronizált (A) vegyület	10,00 mg
Kukoricakeményítő	51,00 mg
Laktóz-monohidrát	94,33 mg
Polividon	4,30 mg
Nátrium-lauril-szulfát	0,17 mg
Térhálós nátrium-karboxi-metil-cellulóz	8,50 mg
Tisztított víz a nedvesgranuláláshoz elegendő mennyiségben	
Magnézium-sztearát	1,70 mg
Összesen	170 mg

A fenti keveréket egy 3-as számú opak fehér gélkapszulába töltjük.

3. példa

Gélkapszula, amely az (A) vegyületet 20 mg dózisban tartalmazza

Mikronizált (A) vegyület	20,00 mg
5 Kukoricakeményítő	51,00 mg
Laktóz-monohidrát	84,33 mg
Polividon	4,30 mg
Nátrium-lauril-szulfát	0,17 mg
Térhálós nátrium-karboxi-metil-cellulóz	8,50 mg
10 Tisztított víz a nedvesgranuláláshoz elegendő mennyiségben	
Magnézium-sztearát	1,70 mg
Összesen	170 mg

A fenti keveréket egy 3-as számú opak fehér gélkapszulába töltjük.

4. példa

Tabletta, amely az (A) vegyületet 10 mg dózisban tartalmazza

20 Mikronizált (A) vegyület	10,00 mg
Kukoricakeményítő	50,00 mg
Laktóz-monohidrát, 200 mesh	211,50 mg
Hidroxi-propil-metil-cellulóz, 6 cP	9,00 mg
Nátrium-karboxi-metil-cellulóz	15,00 mg
25 Nátrium-lauril-szulfát	1,50 mg
Magnézium-sztearát	3,00 mg
Tisztított víz, qs	
A kész tabletta tömege	300 mg

5. példa

Tabletta, amely az (A) vegyületet 30 mg dózisban tartalmazza

Mikronizált (A) vegyület	30,00 mg
Kukoricakeményítő	80,00 mg
35 Laktóz-monohidrát, 200 mesh	252,00 mg
Povidon K 30	12,00 mg
Térhálós nátrium-karboxi-metil-cellulóz	20,00 mg
Nátrium-lauril-szulfát	2,00 mg
Magnézium-sztearát	4,00 mg
40 Tisztított víz, qs	
A kész tabletta tömege	400 mg

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

45

1. N-Piperidino-5-(4-klór-fenil)-1-(2,4-diklór-fenil)-4-metil-pirazol-3-karboxamidnak, a vegyület gyógyászati lag elfogadható sójának vagy szolvátjának alkalmazása gyógyszertermékek előállítására, amelyek a dohányzás abbahagyásának segítésére, a nikotinfüggőség kezelésében és/vagy a nikotinelvonás tüneteinek kezelésében használhatók.

50

2. N-Piperidino-5-(4-klór-fenil)-1-(2,4-diklór-fenil)-4-metil-pirazol-3-karboxamidnak, a vegyület gyógyászati lag elfogadható sójának vagy szolvátjának 1. igénypont szerinti alkalmazása egy másik hatóanyaggal kombinációban, amely kombinációban a másik hatóanyag a dohányzás abbahagyásának segítésére és/vagy nikotinfüggőség kezelésében és/vagy nikotinelvonás kezelésében használható.

60

3. Gyógyászati készítmény, amely N-piperidino-5-(4-klór-fenil)-1-(2,4-diklór-fenil)-4-metil-pirazol-3-karboxamidot, a vegyület gyógyászatilag elfogadható sóját vagy szolvátját és egy másik hatóanyagot kombinációban tartalmaz, ahol a kombinációban a másik hatóanyag a dohányzás abbahagyásának segítésére és/vagy nikotinfüggőség kezelésében és/vagy a nikotinelvonás tüneteinek kezelésében használható.

4. A 3. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely N-piperidino-5-(4-klór-fenil)-1-(2,4-diklór-fenil)-4-metil-pirazol-3-karboxamidot, a vegyület gyógyászatilag elfogadható sóját vagy szolvátját és nikotint, nikotinagonistát vagy részleges nikotinagonistát tartalmaz.

5. A 3. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely N-piperidino-5-(4-klór-fenil)-1-(2,4-diklór-fenil)-4-metil-pirazol-3-karboxamidot, a vegyület gyógyászatilag elfogadható sóját vagy szolvátját és egy monoamino-oxidáz-inhibítort tartalmaz.

6. Kit a dohányzás abbahagyásának segítésére, amely N-piperidino-5-(4-klór-fenil)-1-(2,4-diklór-fenil)-4-metil-pirazol-3-karboxamidot, a vegyület gyógyá-

szatilag elfogadható sóját vagy szolvátját és egy nikotinagonistát vagy egy részleges nikotinagonistát tartalmaz, amelyben az N-piperidino-5-(4-klór-fenil)-1-(2,4-diklór-fenil)-4-metil-pirazol-3-karboxamid, a vegyület gyógyászatilag elfogadható sója vagy szolvátja és a fenti hatóanyag különböző rekeszekben és csomagolásban van, amelyek azonosak vagy különbözőek lehetnek, és amelyek egyidejű, külön-külön történő vagy egymást követő adagolásra készültek.

7. Kit a dohányzás abbahagyásának segítésére, amely N-piperidino-5-(4-klór-fenil)-1-(2,4-diklór-fenil)-4-metil-pirazol-3-karboxamidot, a vegyület gyógyászatilag elfogadható sóját vagy szolvátját és egy monoamino-oxidáz-inhibítort tartalmaz, amelyben az N-piperidino-5-(4-klór-fenil)-1-(2,4-diklór-fenil)-4-metil-pirazol-3-karboxamid, a vegyület gyógyászatilag elfogadható sója vagy szolvátja és a fenti hatóanyag különböző rekeszekben és csomagolásban van, amelyek azonosak vagy különbözőek lehetnek, és amelyek egyidejű, külön-külön történő vagy egymást követő adagolásra készültek.