



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 08 151 T2 2004.07.08**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 267 847 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 08 151.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US00/31246**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 978 627.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 70/207**

(86) PCT-Anmeldetag: **14.11.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **27.09.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **02.01.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **04.02.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **08.07.2004**

(51) Int Cl.⁷: **A61K 31/416**
A61P 27/06

(30) Unionspriorität:
190288 P 17.03.2000 US

(73) Patentinhaber:
**Alcon, Inc., Hünenberg, CH; Yamanouchi
Pharmaceutical Co., Ltd., Tokio/Tokyo, JP**

(74) Vertreter:
Lederer & Keller, 80538 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:
**MAY, A., Jesse, Fort Worth, US;
DANTANARAYANA, P., Anura, Fort Worth, US**

(54) Bezeichnung: **5-HT₂ AGONISTEN ALS MITTEL ZUR KONTROLLE DES AUGENINNENDRUCKS UND ZUR BE-
HANDLUNG VON GLAUKOM**

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] Die vorliegende Erfindung ist auf die Verwendung von 1-(2-Aminopropyl)indazol-6-ol zur Senkung und Kontrolle des Intraokularsdrucks (IOP) und zur Behandlung von Glaukom gerichtet.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Der als Glaukom bezeichnete Krankheitszustand ist durch einen permanenten Verlust der Sehfunktion aufgrund einer irreversiblen Schädigung des Nervus opticus gekennzeichnet. Die morphologisch oder funktionell verschiedenen Arten von Glaukom sind typischerweise durch erhöhten IOP gekennzeichnet, von dem angenommen wird, dass er mit dem pathologischen Verlauf der Krankheit verknüpft ist. Okularhochdruck ist ein Zustand, bei dem der Intraokularsdruck erhöht ist, aber kein offensichtlicher Verlust der Sehfunktion auftritt; es wird davon ausgegangen, dass solche Patienten ein hohes Risiko für eine mögliche Entwicklung des Sehverlusts, der mit Glaukom verbunden ist, haben. Einige Patienten mit einem glaukomatösen Gesichtsfeldverlust haben relativ niedrige Intraokularsdrücke. Diese so genannten Normaldruck- oder Niedrigdruckglaukompatienten können auch von Mitteln profitieren, die den IOP senken und kontrollieren. Wenn Glaukom oder Okularhochdruck früh nachgewiesen wird und sofort mit Medikationen behandelt wird, die wirksam erhöhten Intraokularsdruck reduzieren, kann der Verlust der Sehfunktion oder deren fortschreitende Verschlechterung im Allgemeinen verbessert werden. Arzneimitteltherapien, die sich als wirksam zur Reduktion des Intraokularsdrucks erwiesen haben, schließen sowohl Mittel ein, die die Kammerwasserproduktion senken, als auch Mittel, die die Abflussmöglichkeit erhöhen. Solche Therapien werden im Allgemeinen auf einem von zwei möglichen Wegen verabreicht; topisch (direkte Anwendung am Auge) oder oral.

[0003] Es gibt einzelne Personen, die nicht gut ansprechen, wenn sie mit bestimmten, bestehenden Glaukomtherapien behandelt werden. Es besteht daher ein Bedarf für andere topische, therapeutische Mittel, die den IOP kontrollieren.

[0004] Die Verbindung 1-(2-Aminopropyl)indazol-6-ol wird in WO 98/30548 offenbart. Beispiel 46 in dieser Anmeldung offenbart das S-Enantiomer von 1-(2-Aminopropyl)indazol-6-ol. Die Nützlichkeit, die in der Anmeldung zitiert wird, besteht darin, Krankheiten des zentralen Nervensystems zu behandeln, wie sexuelle Leiden, Genitalinsuffizienz, Appetitregulationsstörungen, Angst, Depression und Schlafstörungen. Ophthalmische Indikationen werden nicht offenbart.

Zusammenfassung der Erfindung

[0005] Die vorliegende Erfindung ist auf Zusammensetzungen von 1-(2-Aminopropyl)indazol-6-ol gerichtet und deren Verwendung zur Senkung und Kontrolle des IOP und zur Behandlung von Glaukom.

Beschreibung bevorzugter Ausführungsformen

[0006] Überraschenderweise wurde gefunden, dass 1-(2-Aminopropyl)indazol-6-ol ("Verbindung") und dessen S-(+)-Isomer, wenn sie mit 300 µg dosiert werden, bei dem gelaserten Modell für okularen Bluthochdruck beim Affen eine signifikante Abnahme des IOP verursachen, wie in der unten angegebenen Tabelle gezeigt. Der Intraokularsdruck wurde mit einem Alcon-Pneumatometer bestimmt nach leichter Hornhautanästhesie mit 0,1% Proparacain. Die Augen wurden nach jeder Messung mit Kochsalzlösung gewaschen. Nach einer Basislinienmessung des IOP wurde die Testverbindung in einem 30-µl-Aliquot nur in die rechten Augen von 9 Cynomolgus-Affen getropft. Träger wurde in die rechten Augen von 6 weiteren Tieren getropft. Die anschließenden IOP-Messungen wurden nach 1, 3 und 6 Stunden vorgenommen. Eine Verbindung wird als wirksam in diesem Modell des Augenhochdrucks angesehen, wenn eine Senkung des Basislinien-IOP des gelaserten Auges (O.D.) von mindestens 20% nach topischer Verabreichung erfolgt.

IOP-Reaktion auf 1-(2-Aminopropyl)indazol-6-ol und dessen S-(+)-Isomer

	Dosis (µg)	Basislinie IOP (mm Hg)	IOP-Reaktion % Änderung (Δ mm Hg)		
			1 h	3 h	6 h
Verbindung	300	40,1	-17,6 (7,3)	-28,1 (11,8)	-33,8 (14,6)
	Träger	40,5	-6,5 (3,0)	-13,6 (5,7)	-8,1 (3,8)
S-(+)-Isomer	300	40,3	-15,0 (6,4)	-35,3 (14,8)	-40,8 (17,1)
	Träger	38,0	-3,1 (1,8)	-6,8 (3,3)	-4,7 (2,8)

[0007] Das S-Isomer von 1-(2-Aminopropyl)indazol-6-ol ist das bevorzugte Isomer zur Senkung und Kontrolle von IOP und zur Behandlung von Glaukom.

[0008] Die Verbindung kann in verschiedene Arten von ophthalmischen Präparaten zur Abgabe an das Auge eingearbeitet werden (z.B. topisch, intrakameral oder über ein Implantat). Sie wird bevorzugt in topische, ophthalmische Formulierungen zur Abgabe an das Auge eingearbeitet. Die Verbindung kann mit ophthalmologisch annehmbaren Konservierungsmitteln, Tensiden, Mitteln zur Verbesserung der Viskosität, Mitteln zur Verbesserung der Penetration, Puffern, Natriumchlorid und Wasser zur Bildung einer wässrigen sterilen, ophthalmischen Suspension oder Lösung kombiniert werden. Ophthalmische Lösungspräparate können hergestellt werden, indem die Verbindung in einem physiologisch annehmbaren isotonischen, wässrigen Puffer gelöst wird. Weiterhin kann die ophthalmische Lösung ein ophthalmisch annehmbares Tensid enthalten, um die Lösung der Verbindung zu fördern. Weiterhin kann die ophthalmische Lösung ein Mittel enthalten, um die Viskosität zu erhöhen, wie Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose, Polyvinylpyrrolidon oder dgl., um die Retention der Formulierung im Bindehautsack zu verbessern. Gelierende Mittel können auch verwendet werden einschließlich Gellan und Xanthangummi, ohne darauf beschränkt zu sein. Um sterile, ophthalmische Salbenpräparate herzustellen, wird die Verbindung mit einem Konservierungsmittel in einem geeigneten Träger vereinigt, wie Mineralöl, flüssigem Lanolin oder Vaseline. Sterile, ophthalmische Gelpräparate können hergestellt werden, indem der aktive Inhaltsstoff in einer hydrophilen Base suspendiert wird, die z.B. aus der Kombination mit Carbopol-974 oder dgl. hergestellt wird, gemäß veröffentlichten Formulierungen für analoge, ophthalmische Präparate; Konservierungsmittel und Tonizitätsmittel können eingearbeitet werden.

[0009] Die Verbindung wird bevorzugt als topische, ophthalmische Suspension oder Lösung, formuliert mit einem pH von etwa 5 bis 8. Die Verbindung wird normalerweise in diesen Formulierungen in einer Menge von 0,01 bis 5 Gew.-% enthalten sein, bevorzugt in einer Menge von 0,1 bis 2 Gew.-%. So würden für die topische Präsentation 1 bis 2 Tropfen dieser Formulierung auf die Oberfläche des Auges ein- bis viermal pro Tag, je nach Verschreibung des Arztes, abgegeben werden.

[0010] Die Verbindungen können auch in Kombination mit anderen Mitteln zur Behandlung von Glaukom verwendet werden, z.B. mit β -Blockern (z.B. Timolol, Betaxolol, Levobetaxolol, Carteolol, Levobunolol, Propranolol), Carboanhydrasehemmern (z.B. Brinzolamid und Dorzolamid), α 1-Antagonisten (z.B. Nipradolol), α 2-Agonisten (z.B. Iopidin und Brimonidin), Miotika (z.B. Pilocarpin und Epinephrin), Prostaglandinanaloga (z.B. Latanoprost, Travoprost, Unoproston und Verbindungen, die in den U.S.-Patenten Nr. 5 889 052; 5 296 504; 5 422 368 und 5 151 444 angegeben sind), "blutdrucksenkenden Lipiden" (z.B. Bimatoprost und Verbindungen, die in 5 352 708 angegeben sind) und neuroprotektiven Mitteln (z.B. Verbindungen aus U.S.-Patent Nr. 4 690 931, insbesondere Eliprodil und R-Eliprodil, wie in der schwebenden Anmeldung USSN 60/203 350 (WO 01/85152) angegeben) und geeigneten Verbindungen aus WO 94/13275, einschließlich Memantin, ohne darauf beschränkt zu sein.

[0011] Die folgenden topischen, ophthalmischen Präparate sind erfindungsgemäß geeignet, ein- bis viermal pro Tag, je nach Verschreibung des erfahrenen Arztes, verabreicht zu werden.

Beispiel 1

Inhaltsstoffe	Menge (Gew.-%)
1-(2-Aminopropyl)indazol-6-ol (S-(+)-Isomer)	0,01-2%
Hydroxypropylmethylcellulose	0,5%
Dibasisches Natriumphosphat (wasserfrei)	0,2%
Natriumchlorid	0,5%
Dinatrium-EDTA (Edetatdinatrium)	0,01%
Polysorbat 80	0,05%
Benzalkoniumchlorid	0,01%
Natriumhydroxid/Salzsäure	zur Einstellung des pH-Werts auf 7,3 - 7,4
Gereinigtes Wasser	auf 100%

Beispiel 2

Inhaltsstoffe	Menge (Gew.-%)
1-(2-Aminopropyl)indazol-6-ol	0,01-2%
Methylcellulose	4,0%
Dibasisches Natriumphosphat (wasserfrei)	0,2%
Natriumchlorid	0,5%
Dinatrium-EDTA (Edetatdinatrium)	0,01%
Polysorbat 80	0,05%
Benzalkoniumchlorid	0,01%
Natriumhydroxid/Salzsäure	zur Einstellung des pH-Werts auf 7,3 - 7,4
Gereinigtes Wasser	auf 100%

Beispiel 3

Inhaltsstoffe	Menge (Gew.-%)
1-(2-Aminopropyl)indazol-6-ol (S-(+)-Isomer)	0,01-2%
Guargummi	0,4 - 6,0%
Dibasisches Natriumphosphat (wasserfrei)	0,2%
Natriumchlorid	0,5%
Dinatrium-EDTA (Edetatdinatrium)	0,01%
Polysorbat 80	0,05%
Benzalkoniumchlorid	0,01%
Natriumhydroxid/Salzsäure	zur Einstellung des pH-Werts auf 7,3 - 7,4
Gereinigtes Wasser	auf 100%

Beispiel 4

Inhaltsstoffe	Menge (Gew.-%)
1-(2-Aminopropyl)indazol-6-ol	0,01-2%
Vaseline und Mineralöl und Lanolin	Salbenkonsistenz
Dibasisches Natriumphosphat (wasserfrei)	0,2%
Natriumchlorid	0,5%
Dinatrium-EDTA (Edetatdinatrium)	0,01%
Polysorbat 80	0,05%
Benzalkoniumchlorid 	0,01%
Natriumhydroxid/Salzsäure	zur Einstellung des pH-Werts auf 7,3 - 7,4

Patentansprüche

1. Verwendung von 1-(2-Aminopropyl)indazol-6-ol zur Herstellung eines Arzneimittels zur Kontrolle des Intraokularsdrucks.
2. Verwendung des S-(+)-Isomers von 1-(2-Aminopropyl)indazol-6-ol zur Herstellung eines Arzneimittels zur Kontrolle des Intraokularsdrucks.
3. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2 in Kombination mit einem oder mehreren anderen Mitteln zur Behandlung von Glaukom, ausgewählt aus β -Blockern, Carboanhydrasehemmern, α 1-Antagonisten, α 2-Agonisten, Miotika, Prostaglandinanaloga, blutdrucksenkenden Lipiden und neuroprotektiven Mitteln.
4. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2 in Kombination mit einem oder mehreren der folgenden Mittel: Timolol, Betaxolol, Levobetaxolol, Carteolol, Levobunolol, Propranolol, Brinzolamid, Dorzolamid, Nipradolol, Iopidin, Brimonidin, Pilocarpin, Epinephrin, Latanoprost, Travoprost, Unoproston, Bimatoprost, Eliprodil und R-Eliprodil.
5. Topische Okularzusammensetzung zur Kontrolle des Intraokularsdrucks, enthaltend eine pharmazeutisch wirksame Menge von 1-(2-Aminopropyl)indazol-6-ol und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger oder ein Verdünnungsmittel.
6. Zusammensetzung nach Anspruch 5, enthaltend das S-(+)-Isomer von 1-(2-Aminopropyl)indazol-6-ol.
7. Zusammensetzung nach Anspruch 5, wobei die Konzentration von 1-(2-Aminopropyl)indazol-6-ol 0,01 bis 5 Gew.-% ist.
8. Zusammensetzung nach Anspruch 7, wobei die Konzentration 0,1 bis 2 Gew.-% ist.
9. Zusammensetzung nach Anspruch 6, wobei die Konzentration des S-(+)-Isomers von 1-(2-Aminopropyl)indazol-6-ol 0,01 bis 5 Gew.-% ist.
10. Zusammensetzung nach Anspruch 9, wobei die Konzentration 0,1 bis 2 Gew.-% ist.
11. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 5 bis 10, enthaltend zusätzlich ein oder mehrere Mittel zur Behandlung von Glaukom.
12. Zusammensetzung nach Anspruch 11, wobei das andere Mittel ausgewählt ist aus β -Blockern, Carboanhydrasehemmern, α 1-Antagonisten, α 2-Agonisten, Miotika, Prostaglandinanaloga, blutdrucksenkenden Lipiden und neuroprotektiven Mitteln.
13. Zusammensetzung nach Anspruch 12, wobei das andere Mittel eines oder mehrere der folgenden ist: Timolol, Betaxolol, Levobetaxolol, Carteolol, Levobunolol, Propranolol, Brinzolamid, Dorzolamid, Nipradolol,

Iopidin, Brimonidin, Pilocarpin, Epinephrin, Latanoprost, Travoprost, Unoproston, Bimatoprost, Eliprodil und R-Eliprodil.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen