

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 164441 B

Patentdirektoratet  
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 5863/87

(51) Int.Cl.5

A 61 K 31/445

(22) Indleveringsdag: 10 nov 1987

(41) Alm. tilgængelig: 12 maj 1988

(44) Fremlagt: 29 jun 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 11 nov 1986 GB 8626936

(71) Ansøger: \*Novo Nordisk A/S; Novo Alle; 2880 Bagsværd, DK

(72) Opfinder: Jørgen Buus \*Lassen; DK

(74) Fuldmægtig: -

(54) Anvendelse af et piperidinderivat til fremstilling af et farmaceutisk præparat til behandling af smertetilstande

(56) Fremdragne publikationer

Andre publikationer: Chem. Abstr. 93, 5632n. Chem. Abstr. 93, 125585w.  
Chem. Abstr. 94, 114397f. Chem. Abstr. 96, 155422y.  
Chem. Abstr. 98, 137495h. Biol. Abstr. 71, 40694.

(57) Sammendrag:

5863-87

Piperidinderivat til behandling af smertetilstande

En metode til behandling af smerter hos mennesker eller dyr, omfattende indgivelse af en effektiv, non-toxisk mængde paroxetin eller et farmaceutisk-acceptabelt salt deraf, til et menneske eller dyr, der har behov for smertebehandling.

DK 164441 B

PIPERIDINDERIVAT TIL BEHANDLING AF SMERTETILSTANDE

---

5 Nærværende opfindelse angår en anvendelse af en forbindelse til fremstilling af et farmaceutisk præparat til behandling af smerter.

10 U.S. Patent 4,007,196 omhandler forbindelsen, (-)-trans-4-(4'-fluorophenyl)-3-(3'4'-methylenedioxyphenoxymethyl)-piperidin, og i Eksempel 2 heri, en proces hvorefter den kan fremstilles. Forbindelsen, som der henvises til i det følgende under dets trivialbetegnelse, paroxetin, beskrives i patentet som en hæmmer af 5-hydroxytryptamin optagelse, og er derfor anvendelig i behandling af depression. Patentet 15 omtaler også, at paroxetin er nyttig i behandlingen af Parkinson's syge.

20 Man har nu fundet at paroxetin også har potentiel terapeutisk anvendelse som analgetikum.

Nærværende opfindelse omhandler anvendelse af paroxetin eller et farmaceutisk-acceptabelt salt heraf til fremstilling af et farmaceutisk præparat til brug i behandling af smerter hos mennesker og dyr, idet præparatet indgives i 25 en effektiv, ugiftig mængde.

30 Eksempler på farmaceutisk-acceptable salte af paroxetin er paroxetin hydrochlorid, paroxetin hydrobromid, paroxetin acetat og paroxetin maleat. Et foretrukket salt er krystalinsk paroxetin hydrochlorid hemi-hydrat.

35 På grund af sine velkendte anti-depressive virkninger og den nye anvendelse til fremstilling af et præparat til smertebehandling ifølge nærværende opfindelse, har paroxetin en overordentlig nyttig potentiel anvendelse til behandling af cancer patienter, hos hvem depression og smerter ofte er associerede symptomer, og dette er en foretrukket an-

vendelse af paroxetin.

Paroxetin har desuden anvendelsesmulighed som forstærker af morfins analgetiske virkning, og dermed som hjælpestof i forbindelse med morfinbehandling ved smertelindring.

Et paroxetinpræparat, til anvendelse ved behandling af smerter kan fremstilles ved at blande paroxetin eller et salt heraf med et passende bærestof, som kan indeholde et fortyndingsmiddel, bindemiddel, fyldstof, opløsningsmiddel, smagsstof, farvestof, smøremiddel eller konserveringsmiddel ifølge konventionel praksis.

Præparatet er fortrinsvis i enhedsdosis form, og i en form der er tilpasset brug indenfor lægemiddel- eller veterinærområdet. For eksempel kan sådanne præparater være i form af indpakninger, der ledsages af skrevne eller trykte brugsanvisninger for anvendelse som virksomt stof til behandling af smerter.

En passende dosismængde af paroxetin eller et salt heraf afhænger af smertens art og af patientens tilstand. Det vil også, inter alia, afhænge af relationen mellem absorptionsevnen samt hyppigheden og måden hvorpå det indgives.

Paroxetin eller et salt heraf kan formuleres for indgivelse på enhver måde, og eksempler er oralt, rektalt, topisk, parenteralt, intravenøst eller intramuskulært. Præparaterne kan, hvis ønsket, designes til at give langsom frigivelse af paroxetin.

Præparatet kan, f.eks., være i form af tabletter, kapsler, små poser, hætteglas, pulver, granulat, pastiller, eller flydende præparationer, f.eks. opløsninger eller suspensioner, eller suppositorier.

Præparaterne, f.eks. de der er egnet til oral indgivelse,

- kan indeholde konventionelle excipienser såsom bindemidler, f.eks. sirup, akacie, gelatine, sorbitol, tragacanth, eller polyvinylpyrrolidon; fyldstoffer, for eksempel laktose, sukker, majsstivelse, kalцийfosfat, sorbitol eller glycerin;
- 5 tabletsmøremidler, f.eks. magnesium stearat; opløsningsmidler, f.eks. stivelse, polyvinylpyrrolidon, natriumstivelse glycollat eller mikrokrystallisk cellulose; eller farmaceutisk-acceptable tilsætningsstoffer såsom natriumlaurylsulfat.
- 10 Fastformige præparater kan fremstilles ved konventionelle blandings-, fyldnings-, tabletterings- eller lignende metoder. Gentagne blandingsoperationer kan bruges til at fordele paroxetin eller et salt heraf i de præparater, hvor der bruges store mængder fyldstoffer. Når præparatet er i tab-
- 15 letform, pulverform, eller som pastiller kan der anvendes ethvert bærestof der er egnet til formulering af fastformige farmaceutiske præparater, f.eks. magnesium stearat, stivelse, glukose, laktose, sukrose, rismel eller kalk. Tabletter kan drageres ifølge de velkendte metoder indenfor normal farma-
- 20 ceutisk praksis, specielt med en enterisk coating. Præparatet kan også være i form af en ufordøjelig kapsel, f.eks. af gelatine indeholdende paroxetin eller et salt heraf om ønsket med et bærestof eller andre excipienser.
- 25 Præparater til oral indgivelse i flydende form kan være i form af, f.eks., emulsioner, siruper, eller eliksirer, eller kan fremstilles som et tørprodukt til at opløse i vand eller en anden passende væske før anvendelse. Sådanne flydende me-
- 30 dikamenter kan indeholde konventionelle tilsætningsstoffer såsom opløsningsmidler, f.eks. sorbitol, sirup, methyl cellulose, gelatine, hydroxyethylcellulose, carboxymethylcellulose, aluminiumstearat gel, hydrogenerede spiseolier; blødgøringsmidler, f.eks. lecithin, sorbitan monooleat, eller acacia; vandige eller ikke-vandige bærestoffer, inklusiv spi-
- 35 seolier, f.eks. mandelolie, fraktioneret kokosolie, fedtsyrestre, f.eks. estre af glycerin, eller propylenglycol, eller ethylalkohol, glycerin, vand eller kogesalt; konserverings-

midler, f.eks. methyl eller propyl p-hydroxybenzoat eller sorbinsyre; og om ønsket konventionelle smags- eller farvestoffer.

5 Paroxetin eller et salt heraf kan også indgives på non-oral måde. I overensstemmelse med farmaceutisk praksis kan præparater formuleres som suppositorier til rektal indgivelse. De kan også formuleres til indgivelse i injektionsform i en vandig eller ikke-vandig opløsning, suspension eller  
10 emulsion i en farmaceutisk-acceptabel væske, f.eks. sterilt pyrogen-frit vand eller en parenteralt acceptabel olie eller en blanding af væsker. Væsken kan indeholde bakterio-  
statiske midler, anti-oxidanter eller andre konserveringsmidler, buffere eller opløste stoffer, der gør opløsningen  
15 isotonisk i forhold til blod, fortykningsmidler, suspensionsmidler eller andre farmaceutisk-acceptable tilsætningsstoffer. Sådanne former indgives i enhedsdosis form, såsom ampuller eller engangs-injektionsudstyr, eller i multi-  
dosisform, såsom en flaske, hvorfra den passende dosis kan  
20 udtages, eller i fast form eller som koncentrat, som kan anvendes til fremstilling af et injektions-præparat.

Som tidligere nævnt afhænger den effektive dosis af paroxetin af smertens art, patientens tilstand, og hyppigheden og  
25 måden hvorpå indgivelsen foregår. En enhedsdosis vil normalt indeholde fra 20 til 1000 mg og vil fortrinsvis indeholde fra 30 til 500 mg, specielt 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, eller 500 mg. Præparatet kan indgives en eller flere gange om dagen, for eksempel 2, 3 eller 4 gange dag-  
30 lig, og den samlede daglige dosis for en voksen, der vejer 70 kg vil normalt være indenfor området 100 til 3000 mg. Alternativt vil enhedsdosis indeholde fra 2 til 20 mg paroxetin og kan indgives i multipla, hvis ønsket, for at nå op på den førnævnte daglige dosis.

35

Paroxetins effektivitet i behandling af smerter kan illustreres ved følgende dyreforsøg, baseret på Bianchi, C. og

Franceschini J's metode, (Brit. J. Pharmacol. 9, 280, (1954).

#### Metode

5

I grupper af han T/O mus (Tuck 19-30 g) udvalgte de, der reagerede indenfor fem sekunder ved at forsøge at bide i en arterie-klemme fastgjort 1 cm fra haleroden. Klemmen blev fastgjort igen med mellemrum efter indgivelse af forbindelsen, og dyr der ikke reagerede indenfor tyve sekunder blev anset for at udvise analgesi.

10

Ved interaktionsstudierne blev paroxetin eller saltopløsning indgivet oralt 30 min. inden indgivelse af morfin eller saltopløsning som blev indgivet subkutan og testning påbegyndtes efter endnu 30 minutter.

15

Resultaterne fremgår af Tabel 1 og 2.

20

25

30

35

TABEL 1

Antinociceptive Egenskaber ved Paroxetin

5

Muse Hale Klemme Test

Behandling (n=10)	Dosis mg/kg s.c.	% dyr der ikke reagerer på hale-klemme		
		30 min.	60 min.	120 min.
Paroxetin	30	30	40	50
	10	20	20	50
	3	40	30	30
Salt	-	10	10	0

25

30

35

TABEL 2

Paroxetins interaktion med morfin-fremkaldt

5

Antinociception (Muse Hale Klemme Test)

Behandling (n=10)	% mus der ikke reagerer på haleklemme		
	Stof	Stof mg/kg s.c.	Stof alene
Morfin	12	70	-
	6	20	100
	3	-	50
Salt	-	0	10

25 Konklusioner

Tabel 1 viser at paroxetin, indgivet i doser fra 3 til 30 mg/kg s.c., udviser analgetisk aktivitet. Desuden viser Tabel 2 at paroxetin indgivet 5 mg/kg p.o. potenserer morfins analgetiske aktivitet, indgivet med 6 mg/kg s.c.

35



KRAV

1. Anvendelse af paroxetin, eller et farmaceutisk-acceptabelt salt heraf, i en effektiv ikke-toksisk mængde valgfrit sammen med et farmaceutisk-acceptabelt bærestof til fremstilling af et farmaceutisk præparat til behandling af smerte hos mennesker eller dyr.  
5
2. Anvendelse som i krav 1, hvor præparatet er i enhedsdosis form.  
10
3. Anvendelse som i krav 2, hvor enhedsdosis indeholder fra 20 til 1000 mg paroxetin eller et farmaceutisk-acceptabelt salt deraf.  
15
4. Anvendelse som i krav 3, hvor enhedsdosis indeholder fra 30 til 500 mg paroxetin eller et farmaceutisk-acceptabelt salt deraf.
- 20 5. Anvendelse som i et hvilket som helst af kravene 1 til 4, hvor det farmaceutisk-acceptable salt er paroxetin hydrochlorid, paroxetin hydrobromid, paroxetin acetat eller paroxetin maleat.
- 25 6. Anvendelse som i krav 5, hvor det farmaceutisk-acceptable salt er krystallisk paroxetin hydrochlorid hemihydrat.

30

35