



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2003130641/14, 13.03.2002

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
13.03.2002(30) Конвенционный приоритет:  
08.04.2001 (пп.1-4) DE 10116978.7

(43) Дата публикации заявки: 10.03.2005

(45) Опубликовано: 10.10.2007 Бюл. № 28

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: EP 0752246, 08.01.1997. US 5,965,701,  
12.10.1999. RU 2140914 C1, 10.11.1999. EP  
0569802, 18.11.1993. US 6,201,022,  
13.03.2001, с.1 описания. Jonsson E. et al.  
Continuous infusion of intrathecal morphine  
to control acquired immunodeficiency syndrome-  
associated bladder pain // J. Urol. 1992 Mar;  
147(3): 687-9, реферат.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:  
10.11.2003(86) Заявка РСТ:  
EP 02/02756 (13.03.2002)(87) Публикация РСТ:  
WO 02/080905 (17.10.2002)Адрес для переписки:  
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,  
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.  
И.А.Веселицкой, рег. № 11

(72) Автор(ы):

ЯКОБ Ютта (DE),  
ВЕБЕР Франк (DE),  
БАРТОШИК Герд (DE),  
ЗЕЙФРИД Кристоф (DE)

(73) Патентообладатель(и):

Тиога Фармасьютиклз, Инк. (DE)

## (54) КАППА-ОПИАТНЫЕ АГОНИСТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и касается применения лекарственного средства N-метил-N-[(1S)-1-фенил-2-((3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)этил]-2,2-дифенилацетамида или одной из его фармакологически приемлемых солей для приготовления лекарственных средств для лечения функциональных расстройств мочевого пузыря, в частности раздражения мочевого пузыря.

Изобретение также включает фармацевтические композиции указанного соединения для лечения этих расстройств. Изобретение позволяет достичь комплексной нормализации функций мочевого пузыря, помимо противоболевого эффекта, в виде снижения частоты мочеиспусканий и позывов к ним, нормализации объема опорожнения мочевого пузыря. 4 н.п. ф-лы



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

**A61K 31/40** (2006.01)**A61P 13/10** (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2003130641/14, 13.03.2002**(24) Effective date for property rights: **13.03.2002**(30) Priority:  
**08.04.2001 (cl.1-4) DE 10116978.7**(43) Application published: **10.03.2005**(45) Date of publication: **10.10.2007 Bull. 28**(85) Commencement of national phase: **10.11.2003**(86) PCT application:  
**EP 02/02756 (13.03.2002)**(87) PCT publication:  
**WO 02/080905 (17.10.2002)**Mail address:  
**101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10,  
kv.15, "EVROMARKPAT", pat.pov.  
I.A.Veselitskoj, reg. № 11**

(72) Inventor(s):

**JaKOB Jutta (DE),  
VEBER Frank (DE),  
BARTOSHik Gerd (DE),  
ZEJFRID Kristof (DE)**

(73) Proprietor(s):

**Tioga Farmas'jutiklz, Ink. (DE)**(54) **KAPPA-OPIATE AGONISTS FOR TREATMENT OF URINARY BLADDER DISEASES**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to using of N-methyl-N[(S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-biphenylacetamide or pharmaceutically acceptable salt thereof to

produce drug for treatment of urinary bladder disorders. Also disclosed are pharmaceutical composition containing such compound.

EFFECT: agent for complex normalizing of bladder functions, in particular analgesic effect.

4 cl

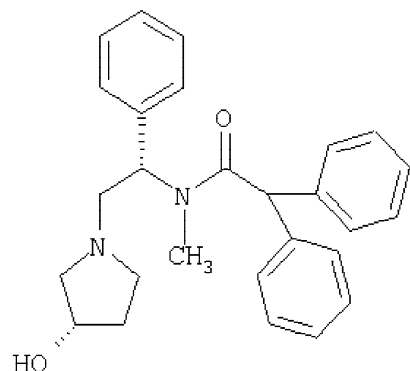
Изобретение относится к применению лекарственного средства N-метил-N-[(1S)-1-фенил-2-((3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)этил]-2,2-дифенилацетамида или одной из его фармакологически приемлемых солей для приготовления лекарственных средств для лечения заболеваний мочевого пузыря, в частности раздражения мочевого пузыря, и

5

болей, ассоциированных с этим.  
 Активный компонент лекарственного средства N-метил-N-[(1S)-1-фенил-2-((3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)этил]-2,2-дифенилацетамида (азимадолин)

10

15



его фармакологически приемлемые соли и способ его получения описаны в патенте US 5532266 (Пример 1).

20

Активный компонент лекарственного средства N-метил-N-[(1S)-1-фенил-2-((3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)этил]-2,2-дифенилацетамида, в частности его гидрохлорид, обладает обезболивающим, противовоспалительным, противоастматическим, диуретическим, противосудорожным, нейрозащитным и противокашлевым действием и в качестве каппа-опиатного агониста является особенно приемлемым для лечения

25

повышенной болевой чувствительности, вызванной воспалением, для лечения отека головного мозга, при состояниях недостаточности (гипоксия), болезненных состояний и для уменьшения вторичных повреждений при ишемии.  
 Применение N-метил-N-[(1S)-1-фенил-2-((3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)этил]-2,2-дифенилацетамида или его фармакологически приемлемых солей для приготовления

30

лекарственного средства для лечения воспалительных заболеваний кишечника и связанных с этим болезненных симптомов, для лечения сильной боли, в частности сверхчувствительной боли, которая имеет место при жалобах на боли в спине, ожоговых повреждениях, солнечных ожогах и ревматических заболеваниях и для лечения

35

послеоперационной боли и кишечной непроходимости, которая часто встречается после операциях на брюшной полости, описано в EP 0752246.  
 N-Метил-N-[(1S)-1-фенил-2-((3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)этил]-2,2-дифенилацетамида или одна из его фармакологически приемлемых солей также пригодны

40

для лечения функциональных желудочно-кишечных заболеваний, которые сопровождаются

45

болями и/или усиления или уменьшения перистальтики, в частности синдрома раздраженной толстой кишки, или для лечения неизъязвленной диспепсии, стойкого запора, в частности опиоидиндуцированного стойкого запора, артрита, мигрени, псориаза или других зудящих кожных заболеваний, дисменореи и фибромиалгии.  
 Объектом изобретения является обеспечение фармацевтически активного соединения,

50

которое может применяться и является активным при лечении и/или профилактике

заболеваний мочевого пузыря, в частности раздражения мочевого пузыря, также известного как циталгия, цисталгия, мочепузырная невралгия или невроз мочевого пузыря, и которое одновременно облегчает боль, связанную с этим заболеванием, и излечивает заболевание.

Термин раздражение мочевого пузыря относится к хроническому состоянию раздражения нижних мочевыводящих путей, которое встречается, в частности, у женщин. Симптомами этого состояния являются боль при мочеиспускании (дизурия), постоянные позывы к мочеиспусканию, учащенное мочеиспускание (поллакиурия), надлобковая и

рассеянная боль при сидении- Зачастую имеет место резко выраженное несоответствие между субъективными жалобами и данными объективного анализа. Наиболее частыми причинами такого состояния являются заболевания эндокринной или вегетативной нервной систем. Раздражение мочевого пузыря следует отличать от других синдромов, таких как

5 инфекции мочевыводящих путей и изменения в нижних мочевыводящих путях, заболевания соседних тазовых органов или заболевания центральной нервной системы или спинного мозга (например, рассеянного склероза).

Неожиданно было обнаружено, что активный компонент лекарственного средства N-метил-N-[(1S)-1-фенил-2-((3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)этил]-2,2-дифенилацетамид или

10 одна из его фармакологически приемлемых солей, в частности гидрохлорид, неожиданно является активным при лечении заболеваний мочевого пузыря, в частности раздражения мочевого пузыря, несмотря на известное диуретическое действие азимадолина.

Таким образом, изобретение относится к применению лекарственного средства N-метил-N-[(1S)-1-фенил-2-((3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)этил]-2,2-дифенилацетамида или

15 одной из его фармакологически приемлемых солей для приготовления лекарственных средств для лечения заболеваний мочевого пузыря.

Также изобретение относится, в частности, к применению лекарственного средства N-метил-N-[(1S)-1-фенил-2-((3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)этил]-2,2-дифенилацетамида или одной из его фармакологически приемлемых солей для приготовления лекарственных

20 средств для лечения раздражения мочевого пузыря.

Следовательно, N-метил-N-[(1S)-1-фенил-2-((3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)этил]-2,2-дифенилацетамид или одна из его фармакологически приемлемых солей могут применяться для приготовления лекарственных средств для лечения заболеваний мочевого пузыря, в частности раздражения мочевого пузыря, путем превращения в подходящую дозированную

25 форму совместно с по крайней мере одним наполнителем или вспомогательным веществом и, при необходимости, с одним или более дополнительных активных компонентов.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей N-метил-N-[(1S)-1-фенил-2-((3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)этил]-2,2-дифенилацетамид или одну из

30 его фармакологически приемлемых солей для лечения заболеваний мочевого пузыря.

В частности, изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей N-метил-N-[(1S)-1-фенил-2-((3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)этил]-2,2-дифенилацетамид или одну из его фармакологически приемлемых солей для лечения

35 раздражения мочевого пузыря.

Полученные таким способом составы могут применяться в качестве лекарственных средств при лечении людей или в ветеринарии. Подходящие наполнители представляют собой органические или неорганические вещества, которые являются подходящими для энтерального (например, перорального или ректального) или парентерального введения и которые не реагируют с новыми соединениями, например вода, растительные масла,

40 бензиловые спирты, полиэтиленгликоли, глицеролтриацетат и глицериды других жирных кислот, желатин, соевый лецитин, углеводороды, такие как лактоза или крахмал, стеарат магния, тальк или целлюлоза.

Подходящими для перорального введения являются, в частности, таблетки, таблетки с покрытием, капсулы, сиропы, соки или капли. Особенно предпочтительными являются

45 таблетки с гладким покрытием и капсулы, которые имеют устойчивое к желудочному соку покрытие, или капсулы с оболочкой. Подходящими для ректального введения являются суппозитории и подходящими для парентерального введения являются растворы, предпочтительно на масляной основе или водные растворы, а также суспензии, эмульсии или имплантаты.

Активные компоненты, заявленные в соответствии с изобретением, также могут быть лиофилизированы и полученные лиофилизаты использоваться, например, для

50 приготовления инъекционных составов.

Вышеуказанные составы могут стерилизоваться и/или включать вспомогательные

вещества, такие как консерванты, стабилизаторы и/или смачивающие вещества, эмульсификаторы, соли для модификации осмотического давления, буферные вещества, красители и/или ароматизаторы. При необходимости также они могут включать один или более других активных компонентов, например один или несколько витаминов.

5 N-Метил-N-[(1S)-1-фенил-2-((3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)этил]-2,2-дифенилацетамид или одна из его фармакологически приемлемых солей, как правило, вводятся аналогично другим известным составам, которые являются коммерчески доступными и применяются при указанных состояниях, предпочтительно в дозах в диапазоне между приблизительно 0,1 и 50 мг, в частности между 5 и 30 мг на  
10 дозированной единицу. Дневная доза предпочтительно находится в диапазоне 0,02-10 мг/кг, в частности 0,1-10 мг/кг веса тела.

Однако индивидуальная доза для каждого пациента зависит от многих факторов, например, от эффективности конкретного применяемого соединения, от возраста, веса тела, общего состояния здоровья, пола, от питания, от времени и способа введения, от  
15 скорости выделения, сочетания лекарственных средств и тяжести конкретного заболевания, которое поддается лечению. Пероральное введение является предпочтительным.

Ниже описывается экспериментальная модель на животных, подтверждающая эффективность азимадолина для лечения заболеваний мочевого пузыря, в частности  
20 раздражения мочевого пузыря.

Модель для определения воздействия на выделение мочи описана в Lipschitz и др., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1943; 79: 97-110. Исследуемое вещество вводят крысам, которые предварительно на протяжении ночи находились без еды, но имели свободный доступ к воде. Повышение выделения мочи вызывали одновременной внутривентрикулярной инъекцией  
25 физиологического раствора в дозе 100 мл/кг. Непосредственно после введения вещества, мочевой пузырь опорожняли при помощи легкого массажа участка брюшной полости над мочевым пузырем. Затем крыс помещали в метаболические клетки, в которых собирали мочу на протяжении 6 часов. N-Метил-N-[(1S)-1-фенил-2-((3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)этил]-2,2-дифенилацетамид вызывал повышение выделения мочи в зависимости от  
30 дозы, введение в дозе 100 мг/кг вызывало увеличение количества выделенной мочи в два раза.

Аналогично тестировали воздействие на выделение мочи у нормальных крыс (то есть без индуцирования повышения выделения мочи, см. выше). N-Метил-N-[(1S)-1-фенил-2-((3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)этил]-2,2-дифенилацетамид вызывал повышение  
35 выделения мочи в зависимости от дозы, увеличивая в 5,5 раза количество выделенной мочи при введении в дозе всего лишь 30 мг/кг перорально.

Классическая модель раздражения мочевого пузыря на животных описана в Ghoniem и др., NeuroUrol. Urodyn. 1995; 14: 657-65. У самок обезьян раздражение мочевого пузыря вызывали прямым введением ацетона в мочевой пузырь. Животных помещали в  
40 метаболические клетки, предназначенные для длительного наблюдения за мочеиспусканием животных. Постоянно определяли частоту, объемы опорожнения и скорость истечения мочи при помощи измерителя расхода мочи. Сравнение абсорбции мочи до и после введения ацетона показало, что абсорбция мочи чрезмерно увеличивается после введения ацетона и только через 4 недели возвращается на исходные значения до  
45 введения ацетона. Кроме того, на протяжении первой недели после введения ацетона наблюдаются значительные изменения в физиологии мочевого пузыря:

"производительность" мочевого пузыря, измеренная в мл/см, падает почти на 95%. Опорожняющая способность также существенно изменяется, частота опорожнения значительно увеличивается с картиной частых подтеканий и в то же время объем  
50 опорожнений уменьшился приблизительно на 70%. При постоянном наблюдении за поведением животных на протяжении четырех недель обнаружилось снижение общей и в частности контактной активностей как поведенческих редакций животных, в то время как значительно увеличились стереотипные, самонаводящиеся формы поведения, такие как

груминг, царапанье и ласкание. Эти наблюдаемые изменения поведенческих реакций в обезьян согласуются с клинической картиной существенного дискомфорта и боли. N-Метил-N[(1S)-1-фенил-2-((3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)этил]-2,2-дифенилацетамид в дозах 3, 10 и 30 мг/кг нормализует функцию мочевого пузыря в зависимости от дозы.

5

#### Формула изобретения

1. Применение действующего вещества лекарственного средства N-метил-N-[(1S)-1-фенил-2-((3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)этил]-2,2-дифенилацетамида или одной из его фармакологически приемлемых солей для приготовления лекарственного средства для

лечения функциональных расстройств мочевого пузыря.

2. Фармацевтическая композиция, которая содержит по крайней мере N-метил-N-[(1S)-1-фенил-2-((3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)этил]-2,2-дифенилацетамид или одну из его физиологически приемлемых солей для лечения функциональных расстройств мочевого пузыря.

3. Применение действующего вещества лекарственного средства N-метил-N-[(1S)-1-фенил-2-((3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)этил]-2,2-дифенилацетамида или одной из его фармакологически приемлемых солей для приготовления лекарственного средства для лечения раздражения мочевого пузыря.

4. Фармацевтическая композиция, которая содержит по крайней мере N-метил-N-[(1S)-1-фенил-2-((3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)этил]-2,2-дифенилацетамид или одну из его физиологически приемлемых солей для лечения раздражения мочевого пузыря.

25

30

35

40

45

50