(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년08월12일
(11) 등록번호 10-0851938
(24) 등록일자 2008년08월06일

(51) Int. Cl.
*A61K 31/40* (2006.01) *A61P 13/10* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2003-7012331
(22) 출원일자 2003년09월22일
심사청구일자 2007년03월08일
번역문제출일자 2003년09월22일
(65) 공개번호 10-2004-0025909
(43) 공개일자 2004년03월26일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2002/002756
국제출원일자 2002년03월13일
(87) 국제공개번호 WO 2002/80905
국제공개일자 2002년10월17일
(30) 우선권주장
10116978.7 2001년04월05일 독일(DE)
(56) 선행기술조사문헌
EP 0569802 A
US 5965701 A
전체 청구항 수 : 총 12 항

(73) 특허권자
**티오가 파마슈티칼스, 인코포레이티드**
미국 캘리포니아 92121 산디에고 타운 센터 드라이브 9393 스위트 200, 포워드 벤처스 내
(72) 발명자
**야콥유타**
독일55130마인츠,쉬퍼스트라세23
**베버프랑크**
독일63128디에트첸바흐,알스펠더스트라세2
*(뒷면에 계속)*
(74) 대리인
**특허법인화우**

심사관 : 김은희

# (54) 방광 질환의 치료를 위한 카프-오피에이트 작용제

## *(57) 요 약*

본 발명은 방광 질환, 특히 과민성 방광, 및 이와 관련된 동통의 치료용 약제 조성물의 제조를 위한, 약제 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 또는 이의 약리학적으로 허용가능한 염 중 하나의 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

**바르토스지크게르트**

독일64331바이터슈타트크로이쯔스트라세57

**자이프리트크리스토프**

독일64342제하임-유겐하임마틸덴스트라세6

## *특허청구의 범위*

**청구항 1**

삭제

**청구항 2**

삭제

**청구항 3**

삭제

**청구항 4**

N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 및 이의 약리학적으로 허용가능한 염으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 이상의 화합물을 포함하는 과민성 방광의 치료 또는 예방용 약제학적 제제.

**청구항 5**

제 4항에 있어서,

상기 화합물이 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 하이드로클로라이드임을 특징으로 하는 약제학적 제제.

**청구항 6**

제 4항 또는 제 5항에 있어서,

상기 치료는 방광 기능을 정상화하는 것임을 특징으로 하는 약제학적 제제.

**청구항 7**

제 4항 또는 제 5항에 있어서,

상기 치료는 배뇨곤란, 배뇨에 대한 강인적인 욕구, 빈뇨증, 앉아 있을 때의 치골상부 및 광범성 동통으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 이상의 과민성 방광의 증상을 개선하는 것임을 특징으로 하는 약제학적 제제.

**청구항 8**

제 4항 또는 제 5항에 있어서,

상기 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 또는 이의 약리학적으로 허용가능한 염이 0.1 mg 내지 50 mg의 단위 투여용량으로 포함되는 것을 특징으로 하는 약제학적 제제.

**청구항 9**

제 4항 또는 제 5항에 있어서,

상기 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 또는 이의 약리학적으로 허용가능한 염이 0.02 mg/체중 kg 내지 20 mg/체중 kg의 일일 투여용량으로 포함되는 것을 특징으로 하는 약제학적 제제.

**청구항 10**

약제 활성 성분인 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 또는 이의 약리학적으로 허용가능한 염을 하나 이상의 부형제, 보조제 또는 추가 활성 성분과 함께 제제화하는 것을 특징으로 하는 과민성 방광 치료제의 제조 방법.

**청구항 11**

제 10항에 있어서,

상기 약제의 활성 성분은 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 하이드로클로라이드임을 특징으로 하는 과민성 방광 치료제의 제조 방법.

**청구항 12**

N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 또는 이의 약리학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 인간을 제외한 동물의 과민성 방광 치료 방법.

**청구항 13**

제 12항에 있어서,

N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 하이드로클로라이드를 투여하는 것을 포함함을 특징으로 하는 과민성 방광 치료 방법.

**청구항 14**

제 12항 또는 제 13항에 있어서,

상기 투여가 방광 기능을 정상화함을 특징으로 하는 과민성 방광 치료 방법.

**청구항 15**

제 12항 또는 제 13항에 있어서,

상기 투여가 배뇨곤란, 배뇨에 대한 강인적인 욕구, 빈뇨증, 앉아 있을 때의 치골상부 및 광범성 동통으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 이상의 과민성 방광의 증상을 개선함을 특징으로 하는 과민성 방광 치료 방법.

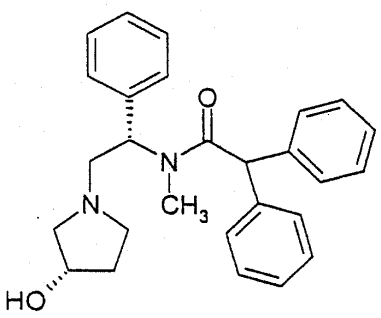
## *명 세 서*

### *기 술 분 야*

<1> 본 발명은 방광 질환, 특히 과민성 방광, 및 이와 관련된 동통의 치료용 약제 조성물의 제조를 위한, 약제 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 또는 이의 약리학적으로 허용가능한 염 중 하나의 용도에 관한 것이다.

### *배 경 기 술*

<2> 약제 활성 성분 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드(아시마돌린):




<3> ,

<4> 이의 약리학적으로 허용가능한 염 및 제조 방법은 US 5,532,266(실시예 1)에 기재되어 있다.

<5> 약제 활성 성분 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드, 특히 이의 하이드로클로라이드는 진통, 항-염증, 항천식, 이뇨, 항경련, 신경보호 및 항기침 작용을 가지며, 카파-오피에이트 작용제로서, 특히 염증으로 인한 통각과민의 치료, 뇌부종, 공급 부족 상태(저산소증), 동통 상태

의 치료, 및 허혈로부터의 이차 손상의 개선에 특히 적합하다.

<6> 염증성 장 질환 및 이와 관련된 질병 증상의 치료, 심한 동통, 특히 등 질환, 화상 손상, 햇볕화상 및 류마티스 질환에서 발생하는 동통 과민증의 치료, 및 수술후 동통 및 복부 수술 후에 종종 발생하는 일레우스의 치료용 약제의 제조를 위한, N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 또는 이의 약리학적으로 허용가능한 염의 용도는 EP 0 752 246에 개시되어 있다.

## *발명의 상세한 설명*

<7> N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 또는 이의 약리학적으로 허용가능한 염 중 하나는 또한 동통 및/또는 증가되거나 감소된 연동과 관련된 기능성 위장 질환, 특히 과민성 대장 증후군의 치료 또는 비-궤양성 소화불량, 변비, 특히 오피오드(opiode)-유도 변비, 관절염, 편두통, 건선 또는 다른 가려운 피부 질환, 월경불순 및 섬유근통(fibromyalgia)의 치료에도 적합하다.

<8> 본 발명의 목적은 방광 질환, 특히 세포통(cytalgia), 방광통, 신경통 낭 또는 방광 신경증으로도 알려져 있는 과민성 방광의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있고 이에 대해 활성이 있으며, 동시에 이 질환과 관련된 동통을 개선시키고 상기 질환을 치유하는, 약제학적으로 활성인 화합물을 제공하고자 하는 것이었다.

<9> 과민성 방광이라는 용어는, 특히 여성에게 발생하는 하부 비뇨관의 만성적인 과민 상태이다. 증상은 배뇨곤란, 배뇨에 대한 강인적인 욕구, 빈뇨증, 앉아 있을 때의 치골상부 및 광범성 동통이다. 종종 주관적인 병소 및 객관적인 발견 간에 뚜렷한 차이가 있다. 가장 상습적인 원인은 정신발육계(psychovegetative system) 또는 내분비계의 질환이다. 과민성 방광은 비뇨관 감염 및 하부 비뇨관에서의 변화와 같은 다른 증후군, 인접한 골반의 장기의 질환 또는 중추신경계 또는 척수 질환(예를 들면, 다발성경화증)과 구별되어야 한다.

<10> 놀랍게도, 아시마돌린의 공지된 이뇨 작용에도 불구하고, 약제 활성 성분 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 또는 이의 약리학적으로 허용가능한 염 중 하나, 특히 하이드로클로라이드는 방광 질환, 특히 과민성 방광의 치료에 대해 놀라운 활성을 가진다.

<11> 따라서, 본 발명은 방광 질환의 치료용 약제 조성물의 제조를 위한, 약제 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 또는 이의 약리학적으로 허용가능한 염 중 하나의 용도에 관한 것이다.

<12> 따라서, 본 발명은 또한 특히, 과민성 방광의 치료용 약제 조성물의 제조를 위한, 약제 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 또는 이의 약리학적으로 허용가능한 염 중 하나의 용도에 관한 것이다.

<13> N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 또는 이의 약리학적으로 허용가능한 염 중 하나는, 이를 하나 이상의 부형제 또는 보조제 및, 필요한 경우, 하나 이상의 추가 활성 성분과 함께 적합한 투여 형태로 전환함으로써, 방광 질환, 특히 과민성 방광의 치료용 약제학적 제제의 제조에 사용될 수 있다.

<14> 따라서, 본 발명은 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 또는 이의 약리학적으로 허용가능한 염 중 하나를 함유하는 것을 특징으로 하는, 방광 질환의 치료용 약제학적 제제에 관한 것이다.

<15> 따라서, 본 발명은 또한 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 또는 이의 약리학적으로 허용가능한 염 중 하나를 함유하는 것을 특징으로 하는, 과민성 방광의 치료용 약제학적 제제에 관한 것이다.

<16> 이 방법으로 얻어진 제제는 인간 또는 동물의 의학에서 약제로 사용될 수 있다. 적합한 부형제 물질은 장내(예를 들어, 경구적 또는 직장내) 또는 비경구적 투여에 적합하고 신규 화합물과 반응하지 않는 유기 또는 무기 물질, 예를 들어, 물, 식물성 오일, 벤질 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤 트리아세테이트 및 다른 지방산 글리세라이드, 젤라틴, 콩 레시틴, 락토오스 또는 전분과 같은 탄수화물, 마그네슘 스테아레이트, 탈크 또는 셀룰로오스이다.

<17> 특히, 정제, 제피정, 캅셀제, 시럽제, 주스제 또는 드롭제가 경구 투여에 적합하다. 위액에 대한 내성이 있는 코팅 또는 캅셀 껍질을 갖는 래커-코팅된 정제 및 캅셀이 특히 흥미롭다. 좌제가 직장내 투여에 적합하고, 액제, 바람직하게 오일계 또는 수성 용액, 또한 현탁제, 에멀젼 또는 임플란트가 비경구 투여에 적합하다.

<18> 본 발명에 따라 청구된 활성 성분은 또한 동결건조될 수 있으며 생성된 동결건조물은 예를 들어, 주사액의 제조에 사용될 수 있다.

<19> 상기한 제제는 멸균될 수 있거나 및/또는 방부제, 안정화제 및/또는 습윤제, 유화제, 삼투압 조절용 염, 완충 물질, 착색제 및/또는 향미제와 같은 보조제를 포함하여 이루어질 수 있다. 필요한 경우, 이는 예를 들어, 하나 이상의 비타민과 같은 하나 이상의 활성 성분을 포함하여 이루어질 수도 있다.

<20> N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 또는 이의 약리학적으로 허용가능한 염 중 하나는 일반적으로, 상기한 징후에 대해 상업적으로 입수가능한 다른 공지된 제제와 유사하게, 바람직하게는 투여용량 단위 당 약 0.1 mg 내지 50 mg, 특히 5 내지 30 mg으로 투여된다. 일일 투여량은 바람직하게 체중 1kg 당 약 0.02 내지 20 mg, 특히 0.1 내지 10 mg이다.

<21> 그러나, 각각의 개별 환자에 대한 특정 투여량은 예를 들어, 사용된 특정 화합물의 효능, 나이, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별, 식이, 투여 시간 및 방법, 배설 속도, 약제 조합 및 치료법이 적용되는 특정 질환의 경중과 같은 매우 다양한 인자에 따라 결정된다. 경구 투여가 바람직하다.

## *실 시 예*

<22> 방광 질환, 특히 과민성 방광의 치료에 대한 아시마돌린의 효능을 확인시켜주는 동물 모델을 하기에 기재한다.

<23> 배뇨에 대한 효과를 측정하기 위한 모델은 문헌(Lipschitz et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1943; 79: 97-110)에 기재되어 있다. 미리 물을 자유로이 먹이면서 밤새도록 금식시킨 래트에 조사할 물질을 주입한다. 동시에 생리 식염수 100 ㎖/kg을 복막내 주입하여 배뇨를 증가시킨다. 상기 물질의 투여 직후, 방광 위의 복부를 부드럽게 마사지하여 방광을 비운다. 이어서 6시간 동안 소변이 수집되는 대사 우리에 래트를 가두어 둔다. N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드는 투여량의 함수로서의 배뇨를 100 mg/kg의 투여량에서 배설되는 소변량의 두배로 증가시킨다.

<24> 유사하게(즉, 상기한 바와 같이 증가된 배뇨를 유도하지 않고) 정상적인 래트에서 배뇨에 대한 효과를 시험하였다. N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드는 투여량의 함수로서의 배뇨를 경구용(po) 30 mg/kg에서만 배설되는 소변량의 5.5배로 증가시킨다.

<25> 과민성 방광에 대한 고전적인 동물 모델은 문헌(Ghoniem et al., Neurourol. Urodyn. 1995; 14: 657-65)에 기재되어 있다. 암컷 유인원에서, 방광 내로 아세톤을 직접 주입하여 과민성 방광을 유도한다. 상기 동물의 배뇨(배뇨작용)를 연속적으로 감시하기 위해 설계된 대사 우리에 상기 동물을 가두어 둔다. 소변 흐름 계량기를 통해, 소변의 빈도, 비워지는 체적 및 흐름 속도를 연속적으로 측정한다. 아세톤 주입 전후의 소변 흡수의 비교는, 소변 흡수가 아세톤 주입 후에 매우 증가하며 4주 후 아세톤을 재주입하기 전에 단지 기저값에만 도달함을 보여준다. 또한, 아세톤 주입 후 첫주에 방광 생리학에서 상당한 변화가 관찰되며: ㎖/cm로 측정된 방광 성능은 거의 95%만큼 떨어진다. 비우기 행동은, 또한 빈번한 드리블링(dribbling)의 상황으로 매우 증가한 비우기의 빈도 및 동시에 약 70%만큼 감소된 비우기 체적으로 상당히 변화한다. 상기 동물의 행동의 4주간의 체계적 관찰은 행동 레퍼토리와 같은 일반적이고 특히 사회적인 활동의 감소된 빈도를 나타내는 반면, 자기-치장, 긁기 및 애무와 같은 정형적인, 자가-유도 행동 패턴은 상당히 증가한다. 유인원에서 관찰된 이러한 행동 변화는 상당한 불편 및 동통의 임상적 상황과 일치한다. N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드는 3, 10 및 30 mg/kg의 투여량에서 투여량-의존 방식으로 방광 기능을 정상화시킨다.