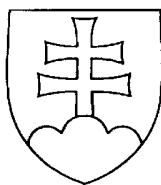


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **13. 3. 2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **101 16 978.7**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **5. 4. 2001**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **3. 2. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **2/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/EP02/02756**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO02/080905**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1327-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

**A61K 31/40,
A61P 13/10**

- (71) Prihlasovateľ: **Merck Patent GmbH, Darmstadt, DE;**
(72) Pôvodca: **Jacob Jutta, Mainz, DE;**
Weber Frank, Dietzenbach, DE;
Bartoszyk Gerd, Dr., Weiterstadt, DE;
Seyfried Christoph, Seeheim-Jugenheim, DE;
(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Kappa-opiátové agonisty na ošetrovanie močového mechúra**

(57) Anotácia:
N-Metyl-N-[/1S)-1-fenyl-2- ((3S -3-hydroxypyrrolidin-1-yl)etyl] 2,2 - difenylacetamid alebo jeho farmakologicky prijateľné soli na výrobu farmaceutického prostriedku na ošetrovanie chorôb močového mechúra, zvlášť iritabilného močového mechúra a spojených bolestí.

SK 1327-2003 A3

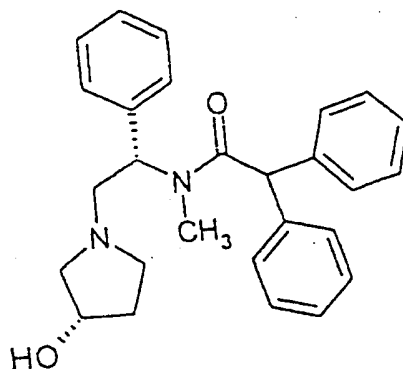
Kappa-opiátoví agonisti na ošetrovanie močového mechúra

Oblasť techniky

Vynález sa týka použitia liečiva, N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)etyl]-2,2-difenylacetamidu, alebo jeho farmakologicky prijateľných solí na prípravu liečivových prostriedkov na ošetrovanie ochorení močového mechúra, zvlášť iritabilného močového mechúra a s tým spojených bolestí.

Doterajší stav techniky

Liečivo účinná zložka, N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)etyl]-2,2-difenylacetamid, (asimadolín),



jeho farmakologicky prijateľné soli a spôsob jeho prípravy sú opísané v americkom patentovom spise číslo 5 532266 (príklad 1).

Liečivo účinná zložka, N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)etyl]-2,2-difenylacetamid, zvlášť jej hydrochlorid, má analgetické, protizápalové,

antiastmatické, diuretické, protikŕčové, neuroprotektívne pôsobenie a pôsobia tiež proti kašľu; ako kappa opiátový agonista je zvlášť vhodná na ošetrovanie zvýšenej citlivosti na bolesť spôsobenú zápalmi, na ošetrovanie edému mozgu, stavu nedostatočného zásobovania tkanív kyslíkom (hypoxie), stavu bolesti a zmierňuje sekundárne poškodenie spôsobované ischémiou.

Použitie N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)etyl]-2,2-difenylacetamidu alebo jeho farmakologicky prijateľných solí na prípravu liečiva na ošetrovanie zápalových chorôb čriev a chorobných symptómov s ním spojených, na ošetrovanie veľkých bolestí zvlášť hypersenzitivity pri problémoch s chrbticou, na ošetrovanie popálenín, chorôb spôsobených slnkom a reumatických chorôb a na ošetrovanie pooperačných bolestí a črevnej nepriechodnosti, ku ktorej často dochádza po operáciách brucha, sú opísané v európskom patentovom spise číslo EP 0752246.

N-Metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)etyl]-2,2-difenylacetamid alebo jeho farmakologicky prijateľné soli sú podobne vhodné na ošetrovanie funkčných gastrointestinálnych chorôb spojených s bolestivosťou a/alebo so zvýšenou alebo so zníženou peristaltikou, zvlášť dráždivého črevného syndrómu alebo na ošetrovanie neulceratívnej dyspepsie, obstipácie, zvlášť opiódom navodenej obstipácie, artritídy, migrény, lupienky alebo iných svrvbivých kožných chorôb, dysmenorhey a fibromyalgie.

Úlohou vynálezu je vyvinúť farmaceuticky účinnú zlúčeninu, ktorá by sa mohla použiť a ktorá by bola účinná pri ošetrovaní a/alebo profylaxii chorôb močového mechúra, zvlášť iritabilného močového mechúra, známych tiež ako cytalgia,

cystalgia, neuralgia vesicae alebo neuróza močového mechúra, a ktorá by zároveň zmierňovala bolesti spojené s týmto ochorením a liečila by chorobu.

Výrazom iritabilný močový mechúr sa mieni chronický stav podráždenia spodného močovinového traktu, ku ktorému dochádza zvlášť u žien. Ako symptómy sa uvádzajú disurie, nutkavosť močenia, polakiuria suprapulbická a difúzna bolesť pri sedení. Dochádza na častý rozpor medzi subjektívnym neuhom a objektívnymi nálezmi. Najčastejšími príčinami sú choroby psychovegetatívneho alebo endokrinného systému. Iritabilný močový mechúr by mohol byť rozpoznaný od iných syndrómov, ako sú infekcie močového traktu a zmeny v spodnom močovom trakte, choroby súvisiace s panvovými orgánmi alebo s centrálnym nervovým systémom alebo choroby miechy (napríklad rozptýlená skleróza).

S prekvapením sa zistilo, že liečivo účinná látka N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)etyl]-2,2-difenylacetamid alebo jeho farmakologicky prijateľné soli, zvlášť hydrochlorid, sú prekvapivo účinné na ošetrovanie chorôb močového mechúra, zvlášť iritabilného močového mechúra napriek známemu diuretickému pôsobeniu asimadolínu.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je použitie liečivo-účinnnej zlúčeniny, N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)etyl]-2,2-difenylacetamid, alebo jej farmakologicky prijateľných solí na prípravu liečiva na ošetrovanie chorôb močového mechúra.

Vynález sa teda týka zvlášť použitia liečivo-účinnnej zlúčeniny, N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)etyl]-2,2-difenylacetamid, alebo jej farmakologicky prijateľných solí na prípravu liečivových prostriedkov na ošetrovanie iritabilného močového mechúra.

N-Metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)etyl]-2,2-difenylacetamid alebo jeho farmakologicky prijateľné soli sa preto môžu používať na prípravu farmaceutických prostriedkov na ošetrovanie chorôb močového mechúra, zvlášť iritabilného močového mechúra, prevádzaním na vhodnú dávkovaciú formu spolu s aspoň jedným excipientom alebo adjuvantom a prípadne s jednou alebo s niekoľkými ďalšími účinnými látkami.

Vynález sa tiež týka farmaceutického prostriedku, ktorý obsahuje N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)etyl]-2,2-difenylacetamid alebo jeho farmakologicky prijateľné soli na ošetrovanie chorôb močového mechúra.

Vynález sa preto tiež týka zvlášť farmaceutického prostriedku, ktorý obsahuje N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)etyl]-2,2-difenylacetamid alebo jeho farmakologicky prijateľné soli na ošetrovanie iritabilného močového mechúra.

Prostriedky, pripravené touto cestou, sa môžu používať ako liečivá v humánnej a vo zverolekárskej medicíne. Ako vhodné excipienty sa uvádzajú organické alebo anorganické látky, ktoré sú vhodné na enterálne (napríklad orálne alebo rektálne) alebo parenterálne podanie a ktoré nereagujú s novými zlúčeninami, ako sú napríklad voda, rastlinné oleje, benzylakoholy, poletylénglykoly, glyceroltriacetát a iné

glyceridy mastných kyselín, želatína, sójový lecitín, glycidy, ako sú laktóza alebo škrob, stearát horečnatý, mastenec alebo celulóza.

Na orálne podanie sú vhodné zvlášť tablety, povlečené tablety, kapsule, sirupy, šťavy alebo kvapky. Zvláštny význam majú lakom povlečené tablety a kapsule majúce povlaky odolné žalúdočným šťavam alebo tobolkové puzdra. Vhodné na rektálne použitie sú čapíky a vhodné na parenterálne podanie sú roztoky, zvlášť roztoky na olejovej báze alebo vodné roztoky, ďalej suspenzie, emulzie alebo implantáty.

Účinné látky podľa vynálezu sa tiež môžu lyofilizovať a získané lyofilizáty sa môžu používať napríklad na prípravu prostriedkov na injektovanie.

Prostriedky podľa vynálezu sa môžu sterilovať a/alebo môžu obsahovať adjuvanty, ako sú konzervačné činidlá, stabilizátory a/alebo zmáčadlá, emulgátory, soli na úpravu ozmotického tlaku, pufry, farbivá a/alebo ochucovacie činidlá. Prípadne môžu tiež obsahovať jednu alebo niekoľko ďalších aktívnych látok, napríklad jeden alebo niekoľko vitamínov.

N-Metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)etyl]-2,2-difenylacetamid alebo jeho farmakologicky prijateľné soli sa všeobecne podávajú podobne ako známe prostriedky, ktoré sú obchodne dostupné, pre udávanú indikáciu, s výhodou v dávke v rozmedzí približne 0,1 mg až 50 mg, zvlášť v rozmedzí 5 až 30 mg na dávkovaciu jednotku. Denná dávka je s výhodou 0,02 až 20 mg/kg, zvlášť 0,1 až 10 mg/kg telesnej hmotnosti.

Ale určitá dávka pre každého jednotlivého jedinca závisí na najrôznejších faktoroch, napríklad na účinnosti určitej použitej zlúčeniny, na veku, telesnej hmotnosti, všeobecnom zdravotnom stave, pohlaví, strave, na okamžiku a ceste podania, na rýchlosti vylučovania, na kombinácii liečiv a na závažnosti ošetrovaného ochorenia. Výhodné je orálne podávanie.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Na živočíšnych modeloch sa opisuje účinnosť asimadolínu pri ošetrovaní chorôb močového mechúra, zvlášť iritabilného močového mechúra.

Model na meranie pôsobenia na exkrécie moču opísal Lipschitz a kol. (J. Pharmacol. Exp. Ther. 79, str. 97 až 110, 1943). Testovaná zlúčenina sa podáva krysám, ktorým sa odoberie strava cez noc, pričom ale majú voľný prístup k vode. Zvýšená exkrécia moču sa vyvolá súčasnou intraperitoneálnou injekciou 100 ml/kg fyziologického solankového roztoku. Bezprostredne po podaní testovanej zlúčeniny sa močový mechúr vyprázdni opatrnou masážou brucha nad močovým mechúrom. Krysy sa nasledovne nechajú v metabolickej kletke, v ktorej sa zhromažďuje moč počas šiestich hodín. N-Metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrro-lidin-1-yl)etyl]-2,2-difenylacetamid zvyšuje sekréciu moču v závislosti na dávke, pričom sa vylúči dvakrát väčšie množstvo moču pri dávke 100 mg/kg.

Vplyv na sekréciu moču v normálnych krysách sa testuje analogicky (to je bez navodenia zvýšenej sekrécie moču, pozri hore). N-Metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)etyl]-2,2-difenylacetamid zvyšuje sekréciu moču v

závislosti na dávke, pričom sa vylúči 5,5 krát väčšie množstvo moču pri dávke len 30 mg/kg p.o.

Klasický živočíšny model iritabilného močového mechúra opísal Ghoniem a kol. (Neurol. Urodyn. 14, str. 657 až 665, 1995). Samičkám opíc sa navodí iritabilný močový mechúr priamou infúziou acetónu do močového mechúra. Opice sa držia v metabolickej klietke určenej na kontinuálne monitorovanie močenia opice. Početnosť, vylúčené objemy a rýchlosti toku moču sa meria kontinuálne močovým prietokomerom. Porovnanie absorpcie močoviny pred a po infúzii acetónu ukazuje, že absorpcia močoviny drasticky narastie po infúzii acetónu a dosahuje základnú hodnotu pred infúziou acetónu opäť po štyroch týždňoch. Okrem toho sa pozorujú závažné zmeny fyziológie močového mechúra v prvom týždni po infúzii acetónu: výkon močového mechúra, meraný v ml/cm, klesá takmer o 95 %. Vyprázdňovacie chovanie sa tiež závažne mení, pričom frekvencia vyprázdňovania veľmi narastá s odkvapkávaním moču a zároveň sa vyprázdňovaný objem znižuje približne o 70 %. Systematické pozorovanie chovania opíc počas štyroch týždňov vykazuje zníženú početnosť všeobecných a zvlášť sociálnych aktivít, ako repertoára chovania, zatiaľ čo stereotypné samovoľné chovanie, ako samoobsluha, pohrávať si sám so sebou, veľmi narastá. Tieto zmeny chovania, pozorované u opíc, sú konzistentné s klinickým obrazom závažného nekomfortu a bolesti. N-Metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)etyl]-2,2-difenylacetamid v dávkach 3, 10 a 30 mg/kg normalizuje funkciu močového mechúra spôsobom závislým na veľkosti dávky.

Priemyselná využiteľnosť

N-Metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-difenylacetamid alebo jeho farmakologicky prijateľné soli na výrobu farmaceutického prostriedku na ošetrovanie chorôb močového mechúra, zvlášť iritabilného močového mechúra a spojených bolestí.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použitie liečivo-účinnnej zlúčeniny, N-metyl-N-
-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)etyl]-2,2-di-
fenylacetamid, alebo jej farmakologicky prijateľných solí na
prípravu liečiva na ošetrovanie chorôb močového mechúra.

2. Farmaceutický prostriedok na ošetrovanie chorôb
močového mechúra, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že
obsahuje aspoň N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-
hydroxypyrrolidin-1-yl)etyl]-2,2-difenylacetamid alebo jednu z
jeho farmakologicky prijateľných solí.

3. Použitie liečivo-účinnnej zlúčeniny, N-metyl-N-
-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)etyl]-2,2-di-
fenylacetamid, alebo jej farmakologicky prijateľných solí na
prípravu liečiva na ošetrovanie iritabilného močového mechúra.

4. Farmaceutický prostriedok na ošetrovanie alebo
prevenciu iritabilného močového mechúra , v y z n a č u j ú -
c i s a t ý m, že obsahuje aspoň N-metyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-
((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)etyl]-2,2-difenylacetamid alebo
jednu z jeho farmakologicky prijateľných solí.