



①9



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 290 286**

⑤1 Int. Cl.:
A61K 31/40 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)

①2

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- ⑧6 Número de solicitud europea: **02724228 .8**
⑧6 Fecha de presentación : **13.03.2002**
⑧7 Número de publicación de la solicitud: **1397128**
⑧7 Fecha de publicación de la solicitud: **17.03.2004**

⑤4 Título: **Agonista opiáceo de tipo kappa para el tratamiento de la vejiga irritable.**

③0 Prioridad: **05.04.2001 DE 101 16 978**

④5 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2008

④5 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2008

⑦3 Titular/es: **Tioga Pharmaceuticals, Inc.**
c/o Forward Ventures
9393 Towne Centre Dr., Suite 200
San Diego, California 92121, US

⑦2 Inventor/es: **Jacob, Jutta;**
Weber, Frank;
Bartoszyk, Gerd y
Seyfried, Christoph

⑦4 Agente: **Isern Jara, Jorge**

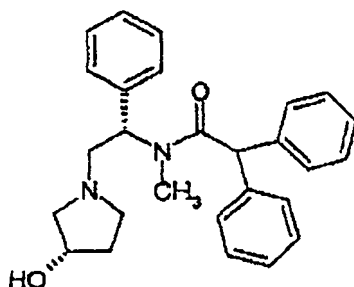
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Agonista opiáceo de tipo kappa para el tratamiento de la vejiga irritable.

La presente invención se refiere al uso del medicamento N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida o una de sus sales farmacológicamente inocuas para preparar un fármaco destinado al tratamiento de la vejiga irritable y de los dolores relacionados.

El principio activo médico N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida (Asimadolina)



sus sales farmacológicamente inocuas y un método de preparación se describen en la patente US 5,532,266 (ejemplo 1).

El principio activo médico N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida, concretamente su hidrocloreto, tiene acción analgésica, antiinflamatoria, antiasmática, diurética, anticonvulsiva, neuroprotectora y antitusiva y, como agonista opiáceo kappa, es especialmente apropiado para el tratamiento de una hiperalgesia inflamatoria, de edemas cerebrales, para estados carenciales (hipoxia) y dolorosos, y también para aliviar las consecuencias de una isquemia.

El empleo de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida o de sus sales farmacológicamente inocuas para preparar un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades intestinales inflamatorias y de sus síntomas, al tratamiento de dolores fuertes, sobre todo en caso de hipersensibilidad al dolor de espalda, al tratamiento de quemaduras, quemaduras solares y afecciones reumáticas, así como al tratamiento de dolores postoperatorios y del íleo que suele aparecer tras las operaciones abdominales, está revelado en la patente EP 0 752 246.

La N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida o una de sus sales farmacológicamente inocuas también es adecuada para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales funcionales acompañadas de dolores y/o de un mayor o menor peristaltismo, sobre todo del síndrome de intestino irritable o de la dispepsia no asociada a una úlcera; del estreñimiento, sobre todo el inducido por opiáceos; de la artritis, de la migraña, de la psoriasis y de otras enfermedades pruriginosas de la piel, de la dismenorrea y de la fibromialgia.

La patente EP 0 569 802 describe preparados farmacéuticos que contienen N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida como principio activo.

La patente US 5,965,701 describe péptidos que tienen una gran selectividad para el receptor opiáceo kappa y que pueden emplearse para tratar enfermedades de la vejiga.

Sheldon y otros describen en Proc. West. Pharmacol. Soc. 30: 357-360 (1987) la influencia de la inhibición de los agonistas mu y delta en la actividad espontánea de la vejiga de las ratas, en presencia y ausencia de agonistas kappa.

Soulard y otros describen en Adv. Biosci. (Oxford) (1989), 75 (Prog. Opioid Res.), 583-6 el efecto diferencial de algunos agonistas mu y kappa en la motilidad de la vejiga de las ratas.

El objetivo de la presente invención era proporcionar un compuesto de acción farmacéutica que pudiera emplearse y resultara efectivo para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades de la vejiga, sobre todo de la vejiga irritable - también conocida como cistalgia, neuralgia de la vejiga o neurosis vesical - y que a la vez calmara los dolores asociados con esta enfermedad y la curara.

El término vejiga irritable se refiere a un estado de irritación crónica del tracto urinario inferior, que ocurre sobre todo en las mujeres. Los síntomas son: disuria, necesidad imperiosa de orinar, polaquiuria, dolores suprapúbicos y difusos al sentarse. A menudo existe una marcada discrepancia entre las quejas subjetivas y los diagnósticos objetivos. Las causas más comunes son trastornos del sistema neurovegetativo o endocrino. La vejiga irritable debe distinguirse

de otros cuadros clínicos, como las infecciones de las vías urinarias y las alteraciones del tracto urinario inferior, las enfermedades de los órganos cercanos a la pelvis o del SNC y de la médula espinal (p.ej. esclerosis múltiple).

Sorprendentemente se encontró que el principio activo médico N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida o una de sus sales farmacológicamente inocuas, sobre todo el hidrocloreto, era asombrosamente efectivo para el tratamiento de la vejiga irritable, a pesar del conocido efecto diurético de la Asimadolina.

Por tanto, el objeto de la presente invención es el uso del fármaco N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida o de una de sus sales farmacológicamente inocuas para preparar formulaciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de la vejiga irritable.

Por tanto la N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida o una de sus sales farmacológicamente inocuas se puede emplear para elaborar preparados farmacéuticos destinados al tratamiento de la vejiga irritable, dosificándola en forma adecuada junto con al menos un excipiente o material auxiliar y, si se desea, con otro u otros principios activos.

Los preparados así obtenidos se pueden usar como medicamentos en la medicina humana o veterinaria. Como excipiente pueden utilizarse sustancias orgánicas o inorgánicas que sean adecuadas para la aplicación enteral (p.ej. oral o rectal) o parenteral y que no reaccionen con los nuevos compuestos, por ejemplo agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, poli-etilenglicoles, triacetato de glicerina y otros glicéridos de ácido graso, gelatina, lecitina de soja, hidratos de carbono como la lactosa o el almidón, estearato de magnesio, talco o celulosa.

Para la administración oral son convenientes, concretamente, las tabletas, las grageas, las cápsulas, los jarabes, los zumos o las gotas. Son de especial interés las tabletas lacadas y las cápsulas con recubrimientos o envolturas resistentes a los jugos gástricos. Para la administración rectal sirven los supositorios y para la aplicación parenteral las soluciones, preferentemente las soluciones oleosas o acuosas, y también las suspensiones, las emulsiones y los implantes.

Los principios activos reivindicados según la presente invención también pueden liofilizarse y los liofilizados resultantes se pueden emplear, p.ej., para elaborar preparados inyectables.

Los preparados indicados pueden estar esterilizados y/o contener sustancias auxiliares, como conservantes, estabilizadores y/o humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes y/o aromatizantes. Si se desea, también pueden llevar otros principios activos, p.ej., una o más vitaminas.

Por regla general la N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida o una de sus sales farmacológicamente inocuas se suministra de manera análoga a otros preparados conocidos del comercio, según la indicación requerida, con preferencia en dosificaciones comprendidas aproximadamente entre 0,1 mg y 50 mg, sobre todo entre 5 y 30 mg por toma unitaria. La dosis diaria está comprendida, preferentemente, entre 0,02 y 20 mg/kg, sobre todo entre 0,1 y 10 mg/kg de peso corporal.

Sin embargo la dosis específica para cada paciente depende de varios factores muy diversos, que debe tenerse en cuenta para la terapia, por ejemplo eficacia del compuesto especial empleado, edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, alimentación, momento y vía de administración, velocidad de eliminación, combinación de fármacos y gravedad de la enfermedad correspondiente. Se prefiere la administración oral.

Seguidamente se describen modelos animales que demuestran la eficacia de la Asimadolina para el tratamiento de las enfermedades de la vejiga, en concreto la vejiga irritable.

Lipschitz y otros, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1943; 79: 97-110 describen un modelo para medir el efecto en la eliminación de orina. La sustancia examinada se administra a ratas a las que previamente se les había retirado el pienso durante la noche, dejándoles libre el acceso al agua. Se provoca una mayor eliminación de orina inyectándoles al mismo tiempo por vía intraperitoneal 100 ml/kg de solución fisiológica de cloruro sódico. Inmediatamente después de administrar la sustancia se vació la vejiga urinaria mediante un ligero masaje del abdomen sobre la zona de la vejiga. A continuación las ratas se mantienen en jaulas metabólicas, donde se recoge la orina durante un periodo de 6 horas. La N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida incrementa la eliminación de orina en función de la dosis, doblándose la cantidad de orina eliminada mediante una dosis de 100 mg/kg.

Análogamente se prueba el efecto sobre la eliminación de orina en ratas normales (es decir, sin inducir una mayor eliminación de orina como antes). La N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida incrementa la eliminación de orina en función de la dosis, de manera que con 30 mg/kg po se elimina una cantidad de orina 5,5 veces mayor.

El modelo animal clásico para la vejiga irritable está descrito por Ghoniem y otros, Neurorol. Urodyn. 1995; 14: 657-65. Se induce un estado de vejiga irritable en monos hembra mediante la infusión directa de acetona en la vejiga. Los animales se mantienen en jaulas metabólicas diseñadas para el control continuo de la micción. Mediante medidores de flujo se mide continuamente la frecuencia, el volumen vaciado y la velocidad de flujo de la orina. La comparación de la absorción de urea antes y después de la infusión de acetona indica que la absorción de urea aumenta

ES 2 290 286 T3

drásticamente tras la infusión de acetona y solo recupera el valor básico anterior a la infusión de acetona después de cuatro semanas. Además, en la primera semana posterior a la infusión de acetona se observaron fuertes alteraciones fisiológicas de la vejiga: el rendimiento de la vejiga medido en ml/cm disminuye casi en un 95%. También varía mucho el modo de vaciarse la orina. La frecuencia de vaciados aumenta, presentando el cuadro de un goteo repetido con una reducción aproximada del 70% del volumen de vaciado. La observación sistemática del comportamiento de los animales durante cuatro semanas da como repertorio de conducta una menor frecuencia de actividades generales y sobre todo sociales, mientras que aumentan mucho los estereotipos conductuales de tipo individual como espulgarse, rascarse, rozarse. Estos trastornos del comportamiento observados en las monas concuerdan con el cuadro clínico de molestias y dolores considerables. La N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida en dosificaciones de 3, 10 y 30 mg/kg normaliza el funcionamiento de la vejiga dependiendo de la dosis.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Empleo de la N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida o de una de sus sales farmacológicamente inocuas para preparar un medicamento destinado al tratamiento de la vejiga irritable.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65