



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 095 060** ⁽¹³⁾ **C1**

(51) МПК⁶ **A 61 K 31/165**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 5052768/14, 28.06.1990

(30) Приоритет: 19.12.1989 US 452476

(46) Дата публикации: 10.11.1997

(56) Ссылки: US, патент, 4493848, кл. А 61 К 31/165, 1985.

(86) Заявка РСТ:
US 90/03674 (28.06.90)

(71) Заявитель:

Сиско Лимитед Партнершип (US)

(72) Изобретатель: Джоэл Е.Бернштейн[US]

(73) Патентообладатель:

Сиско Лимитед Партнершип (US)

(54) **КОМПОЗИЦИЯ, ОБЛАДАЮЩАЯ АНАЛГЕТИЧЕСКОЙ ИЛИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ, СПОСОБ АНАЛГЕЗИИ ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу обезболивания или лечения аллергических заболеваний путем введения эффективного количества композиции, содержащей

цис-8-метил-N-ванилил-6-ноненамид.

Изобретение относится также к композициям для использования в заявляемом способе, действующим началом которых является та же субстанция. 2 с.п. ф-лы.

RU 2 0 9 5 0 6 0 C 1

RU 2 0 9 5 0 6 0 C 1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 095 060** ⁽¹³⁾ **C1**

(51) Int. Cl.⁶ **A 61 K 31/165**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 5052768/14, 28.06.1990

(30) Priority: 19.12.1989 US 452476

(46) Date of publication: 10.11.1997

(86) PCT application:
US 90/03674 (28.06.90)

(71) Applicant:
Sisko Limited Partnership (US)

(72) Inventor: Dzhoehl E.Bernshtejn[US]

(73) Proprietor:
Sisko Limited Partnership (US)

(54) COMPOSITION SHOWING ANALGETIC OR ANTIINFLAMMATORY ACTIVITY, A METHOD OF ANALGIA OR TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: method involves administration of an effective dose of composition consisting of cis-8-methyl-N-vanilyl-6-noneamide.

Invention relates also to compositions containing the same active component. EFFECT: enhanced effectiveness of composition. 2 cl

RU 2 0 9 5 0 6 0 C 1

RU 2 0 9 5 0 6 0 C 1

Капсаицин (транс-8-метил-N-ванилил-6-ноненамид) является соединением, которое получают из растений семейства Solanaceae, общеизвестных как перец кайенский (hot red pappe). Капсаицин применяли в течение последних двадцати лет как для изучения нейрофизиологии и фармакологии боли, так и для лечения некоторых типов заболеваний нервной системы и кожных заболеваний. Такое применение раскрыто, например, в патенте США N 4.486.450 от 4 декабря 1984 г. "Способ лечения псориаза, процедура и композиция" и в патенте США N 4 536 404 от 20 августа 1985 г. "Способ и композиция для лечения постгерпетической невралгии"; оба патента принадлежат заявителю данного патента.

Хотя капсаицин полезен в лечении болезненных невралгических и других расстройств, его применение ограничено почти всегда сопутствующей мучительной отрицательной реакцией. Этой реакцией является ощущение локальной острой боли и жжения, которое может быть очень сильным в ответ на применение капсаицина локально на коже, слизистых оболочках или в виде инъекции в ткани такие, как дерма, цереброспинальный канал, или в кровеносные сосуды.

Попытки понизить или снять этот отрицательный эффект имеют только ограниченный успех и заключаются во введении в составе лекарства анестезирующего средства. Так как считают, что острая боль и жжение напрямую связаны с действием капсаицина на нейропептиды, является решающим при снижении боли, то полагают невозможным значительное снижение острой боли и жжения без существенного понижения или полного снятия эффективности капсаицина.

При экстракции капсаицина из перечных растений такие экстракты содержат много других соединений со структурой, аналогичной структуре капсаицина, но с другими свойствами. Оценена способность некоторых из этих соединений, известных, как капсаиноиды, снижать содержание нейропептидов. Было обнаружено, что ни один из этих капсаиноидов не является столь эффективным, как капсаицин, в снижении нейропептидов, и известно, что все они, обладая умеренной активностью относительно снижения нейропептидов, вызывают также неприятное сильное жжение и острую боль.

Таким образом, предметом настоящего изобретения является обеспечение способов лечения болезненных воспалительных или аллергических заболеваний без нежелательной острой боли и жжения, сопутствующих применению капсаицина.

Еще одним предметом настоящего изобретения является обеспечение фармацевтически пригодных композиций, подходящих для применения в способе изобретения.

Пытаясь раскрыть капсаиноид, который мог бы легче заменить капсаицин в медицинских рецептах, заявитель рассматривает цис-8-метил-N-ванилил-6-ноненамид, стереоизомер капсаицина. Недавно установлено присутствие этого капсаицина в небольших количествах в перечных

экстратах. Однако всегда считали, что подобно другим капсаиноидам цис-8-метил-N-ванилил-6-ноненамид не обладает достаточной активностью в снижении нейропептидов.

5 Обнаружено, что цис-8-метил-N-ванилил-6-ноненамид является более сильнодействующим в выведении нейропептидов из сенсорных нервов, чем капсаицин. Еще более удивительным является открытие заявителя, что 10 цис-8-метил-N-ванилил-6-ноненамид осуществляет такое снижение нейропептидов, не давая крайне сильного жжения или острой боли, как в случае капсаицина. Следовательно, изобретение включает 15 композиции цис-8-метил-N-ванилил-6-ноненамида, содержащиеся в рассматриваемых рецептах лекарств, пригодных для применения на коже или слизистых оболочках, причем для 20 применения на коже или слизистых оболочках, причем и у человека, и у животных указанные композиции производят объявленное обезболивание без раздражающего эффекта, как в случае капсаицина. Изобретение также включает 25 композиции цис-8-метил-N-ванилил-6-ноненамида, содержащиеся в других медицинских рецептах, подходящих для инъекций, орального применения, легочных ингаляций, ректального применения, офтальмологического или носового приема. Включенный в такие медицинские рецепты цис-8-метил-N-ванилил-6-ноненамид является более сильно действующим, чем капсаицин, и вызывает меньшее местное раздражение в виде жжения, острой боли или 35 сосудорасширяющего действия, чем капсаицин. Изобретение включает также способы применения заявленных композиций для обезболивания, лечения воспалительных или аллергических заболеваний.

В соответствии с изобретением приведены 40 рецепты лекарств, включающие цис-8-метил-N-ванилил-6-ноненамид в фармацевтически пригодных наполнителях, подходящие для использования человеком и животными. Такие рецепты включают это соединение для применения на коже в виде 45 растворов, кремов, мазей, гелей, лосьонов или паст. Имеются также рецепты лекарств для применения на слизистых оболочках, включая растворы и суспензии для офтальмологического и носового применения, суппозитории, пластифицированные 50 препараты для орального и вагинального применения.

Цис-8-метил-N-ванилил-6-ноненамид может быть также в виде стерильных растворов или суспензий, подходящих для внутривенных, 55 подкожных, внутримышечных, внутривенных или цереброспинальных инъекций. В каждом из указанных выше препаратов для применения на коже, слизистых оболочках или для инъекций цис-8-метил-N-ванилил-6-ноненамид может 60 содержаться в количестве от примерно 0,001 до примерно 1,0 вес. предпочтительно примерно 0,005 0,025 вес. Цис-8-метил-N-ванилил-6-ноненамид можно купить у Eudora Research and Development Ltd. Сассекс, Великобритания.

Изобретение включает также рецепты

препаратов, подходящих для орального применения, таких, как капсулы, таблетки, жидкие растворы или суспензии. В такие препараты

цис-8-метил-N-ванилил-6-ноненамид может присутствовать в количестве примерно 0,1 100,0 мг, предпочтительно 0,5 50,0 мг на таблетку, капсулу или 5 мл дозу жидкого раствора или суспензии.

Подходящие фармацевтические наполнители для цис-8-метил-N-ванилил-6-ноненамида, как для локального применения на коже или слизистых оболочках, так и для инъекций или орального применения, и способы приготовления таких препаратов настоящего изобретения легко будут отмечены и поняты специалистами.

Настоящее изобретение включает также способы применения, вливания, инъекции, глотания или ингаляции медицинских препаратов, содержащих цис-8-метил-N-ванилил-6-ноненамид, для лечения большого набора более и/или воспалительных заболеваний у человека или животных таких, как заболевания нервной системы, кожные заболевания, артриты, аллергические заболевания и воспалительные заболевания пищеварительного тракта.

Композиции настоящего изобретения и способы их применения легче понять из следующих примеров.

Пример 1.

Цис-8-метил-N-ванилил-6-ноненамид включают в фармакологически инертный крем-наполнитель с концентрацией 0,025% готовят препарат, включающий капсаицин с такой же концентрацией в идентичном креме-наполнителе. Оба крема помещают на пятна с диаметром 5 см на предплечьях 75 человек-добровольцев при слепом отборе и дублировании экспериментов. Каждый крем применяют 4 раза в течение 48 ч и затем обследовали пациентов. Отмечают и оценивают силу боли, жжения и эритемы в каждой области. Отмечают относительно частую и сильную локальную реакцию на капсаицин, а применение цис-8-метил-N-ванилил-6-ноненамида вызывает значительно менее частую и более мягкую локальную реакцию. Отмечают существенные статистические различия в степени болезненности или жжения и эритемы в случае цис-8-метил-N-ванилил-6-ноненамида и капсаицина в пользу цис-8-метил-N-ванилил-6-ноненамида.

Пример 2. Самцов крысы Sprague Dawley готовят при анестезии галотаном (halothane), вводя его через поясничный внутриоболочечный катетер. Через 5 дней после восстановления сознания крысам делают внутриоболочечную инъекцию эфира цис-8-метил-N-ванилил-6-ноненамида, капсаицина или контрольного наполнителя и затем проверяют болевые ощущения горячей пластинкой при 49°C. В этом тесте проводят последующее 1-, 3- и 7-дневное лечение цис-8-метил-N-ванилил-6-ноненамидом, капсаицином или контрольным наполнителем и крыс помещают на поверхность с температурой 49°C. Ожидаемой конечной точкой эксперимента являются прыжки животного или облизывание задних

конечностей. Измеряют время появления такой реакции. Прекращение облизывания через 120 с является причиной окончания теста и определяет отметку. Результаты этого теста показывают, что при дозах 1 10 мкг состояние животных, подвергающихся воздействию

цис-8-метил-N-ванилил-6-ноненамида, статистически существенно лучше, чем состояние животных, на которые воздействовали капсаицином или контрольным наполнителем.

Пример 3. Самцов крыс Sprague Dawley примера 2 умерщвляют через 7 дней воздействия препаратом, затем обезглавливают и извлекают спинной мозг при помощи гидравлического давления. Мозг замораживают и затем исследуют на наличие нейропептидного вещества P(P) и пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP Calcitonin Gene Relat Peptide). Инъекция эфира цис-8-метил-N-ванилил-6-ноненамида или капсаицина дает зависящее от дозы понижение уровня SP и CQRP в спинном, но не брюшном, роге (сером веществе) пояснично-крестцового спинного мозга крыс. Цис-8-метил-N-ванилил-6-ноненамид статистически существенно более сильнодействующий, чем капсаицин, в понижении уровня SP. Оба вещества одинаково эффективны в снижении уровня CGRP.

Пример 4.

Цис-8-метил-N-ванилил-6-ноненамид включают в инертный крем-наполнитель. Примера 1 с концентрацией 0,075% и применяют 4 раза в день, нанося на грудную клетку пациента, страдающего постгерпетической невралгией, который не может выносить жжения, вызванного применением капсаицина. Пациент, применяющий цис-8-метил-N-ванилил-6-ноненамидный крем, не испытывает жжения или острой боли, и за две недели отмечают заметное уменьшение страдания.

Пример 5. Используя тот же инертный крем-наполнитель, что и в примерах 1 и 4, применяют крем с 0,75% цис-8-метил-N-ванилил-6-ноненамида к правой и левой ступням и ногам соответственно пациента с симметричной диабетической невропатией. Оба крема применяют три раза в день в течение 4 недель. После этого курса лечения в течение 4 недель на левой ноге, которую лечили цис-8-метил-N-ванилил-6-ноненамидным кремом, боль заметно снижается по сравнению с состоянием до лечения, в то время как на правой ноге, которую лечили кремом с капсаицином, наблюдают умеренное снижение боли. Пациент жалуется на легкую боль и жжение в течение первых пяти дней применения крема с капсаицином, но вообще не испытывает никакого жжения или боли при лечении

цис-8-метил-N-ванилил-6-ноненамидом.

Формула изобретения:

1. Композиция, обладающая анальгетической или противовоспалительной активностью, включающая действующее средство и наполнитель, отличающаяся тем, что в качестве действующего средства она содержит цис-8-метил-N-ванилин-6-нонеамид в эффективном количестве.

2. Способ анальгезии или лечения аллергических заболеваний с помощью лекарств, отличающийся тем, что в качестве

лекарственного средства используют цис-8-метил-N-ванилин-6-нонеамид в количестве 0,001 1,0% по массе.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

-5-

RU 2095060 C1

RU 2095060 C1