

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 354**

51 Int. Cl.:
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 13/06 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08833688 .8**
96 Fecha de presentación: **24.09.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2203170**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.07.2010**

54 Título: **NUEVOS USOS TERAPÉUTICOS DE LA ALFUZOSINA ADREGÉNICA.**

30 Prioridad:
26.09.2007 EP 07291148
26.09.2007 US 975324 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.02.2012

73 Titular/es:
SANOFI
174, AVENUE DE FRANCE
75013 PARIS, FR

72 Inventor/es:
GEPETTI, Pierangelo

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 373 354 T3

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

Nuevos usos terapéuticos de la alfuzosina adrenérgica

La alfuzosina es un conocido antagonista del receptor adrenérgico α -1 que exhibe interesantes propiedades relajantes musculares. Su uso como agente antihipertensivo fue ampliamente documentado y se administra actualmente para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna (BPH), también conocida como hiperplasia nodular, hipertrofia prostática benigna o agrandamiento benigno de la próstata (BEP). La alfuzosina también está indicada en el tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior (LUTS). Aunque la reducción en el tono del músculo liso de la unidad funcional vejigo-uretral se considera responsable de los efectos beneficiosos de los antagonistas del receptor adrenérgico α -1, diversos informes sugieren que la mejoría de LUTS con almacenamiento no puede originarse únicamente de la reducción de la resistencia de la salida de la vejiga.

La liberación de neuropéptidos desde terminaciones periféricas causa una serie de respuestas inflamatorias denominadas comúnmente inflamación neurogénica. Esta respuesta inflamatoria incluye, a nivel vascular, vasodilatación arteriolar (enrojecimiento de la piel) y extravasación de proteínas del plasma y otras respuestas específicas de los tejidos, como contracción del músculo liso de la vejiga urinaria, bronquios, etc. Se considera que la inflamación neurogénica juega un papel principal en diferentes enfermedades del tracto urinario, que incluyen cistitis, prostatitis, síndrome de la vejiga sobreactiva (OAB) y sobreactividad del detrusor (Geppetti et al., 1996, Neurogenic inflammation. Boca Raton: CRC Press).

La interacción entre nervios simpáticos y células del sistema inmunitario ha sido demostrada en términos de distribución de fibras positivas para la tirosina hidroxilasa en órganos linfoides, expresión de α -adrenoreceptores en células del sistema inmunitario, y efectos inmunomodulatorios del neurotransmisor simpático principal noradrenalina (Feldman et al., 1987, J Immunol, 139, 3355-9; Madden et al., 1995, Annu Rev Pharmacol Toxicol, 35, 417-48). Hallazgos más recientes muestran que la noradrenalina ejerce una actividad tanto quimiotáctica como quimiocinética sobre células dendríticas inmaduras y potencia la emigración espontánea de células dendríticas desde explantes de piel. Todos estos efectos son bloqueados por antagonistas de α 1-adrenoreceptores (Maestroni, 2000, J Immunol, 165, 6743-7).

Se sabe que los aferentes simpáticos modulan respuestas inflamatorias neurogénicas por interacción con terminales de aferentes primarios. La simpatectomía da como resultado la reducción de la expresión de C-fos en neuronas del cuerno dorsal inducida por capsaicina (Zou et al., 2002, Brain Res, 958, 322-9) y la hiperalgesia inducida por capsaicina intradérmica es bloqueada por un antagonista del adrenoceptor α 1 (Kinnman et al., 1995, Neuroscience, 65, 283-91). Más recientemente, se ha demostrado que el enrojecimiento inducido por capsaicina en la piel de la rata fue reducido por un antagonista del adrenoceptor α 1 pero no por un antagonista del adrenoceptor α 2 (Lin et al., 2003, J Neurophysiol, 89, 853-61). Estos estudios sugieren que los eferentes simpáticos intactos modulan la inflamación neurogénica en la piel y que los adrenoceptores α 1 periféricos juegan un papel principal en esta modulación.

No obstante, el uso de antagonistas del receptor adrenérgico α -1 para tratar trastornos "irritativos" del tracto urinario tales como cistitis intersticial, vejiga sobreactiva o sobreactividad del detrusor no ha sido sugerido hasta ahora.

La cistitis intersticial (IC) o vejiga inflamatoria es una dolencia inflamatoria crónica de la vejiga. A diferencia de la cistitis común, también conocida como infección del tracto urinario, se cree que la IC no es causada por bacterias y no responde a la terapia antibiótica convencional. Su causa no está establecida y actualmente no hay cura para la IC. Los síntomas incluyen frecuencia y/o urgencia para orinar y dolor.

El documento de internet "Treatment Guidelines" de la Asociación de cistitis intersticial (WNW. ichel.org/PatientInformation/TreatmentOptions TreatmentGuidelines/tabid/85/Default.aspx, 2005) confirma la ausencia de cualquier cura para la cistitis intersticial, pero describe un plan de tratamiento paso a paso. Aunque entre los fármacos que se pueden usar en caso de que se necesite un gran alivio se hace referencia a los bloqueantes adrenérgicos, no se proporciona ninguna indicación con respecto al uso de alfuzosina como un tratamiento de primera línea.

Es por tanto sumamente deseable proporcionar nuevas medicinas para el tratamiento y/o la prevención del trastorno anterior.

La presente invención proporciona alfuzosina o sus sales farmacéuticamente aceptables para uso para el tratamiento y/o prevención de la vejiga inflamatoria

Preferiblemente, dicha vejiga inflamatoria resulta de o está asociada con cistitis intersticial.

Según un aspecto preferido, el principio activo es hidrocloreuro de alfuzosina.

Para los usos de la invención, se administra a los pacientes que requieren tal tratamiento una cantidad efectiva de alfuzosina o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. Preferiblemente, dichos pacientes son pacientes masculinos.

5 La alfuzosina y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma, se puede usar en dosis diarias de 0,01 a 20 mg por kilo de peso corporal del mamífero a ser tratado, preferiblemente en dosis diarias de 0,1 a 10 mg/kg. En los seres humanos, la dosis puede variar preferiblemente de 0,5 mg a 1500 mg por día, en particular de 2,5 a 500 mg, dependiendo de la edad del individuo a ser tratado, el tipo de tratamiento, profiláctico o curativo, y la gravedad del trastorno. La alfuzosina se administra generalmente como una unidad de dosificación de 0,1 a 500 mg, preferiblemente de 0,5 a 100 mg, de principio activo, de una a cinco veces al día. Las formas de dosificación unitaria preferibles comprenden 2,5 ó 10 mg de hidrocloreuro de alfuzosina.

Dichas unidades de dosificación se formulan preferiblemente en composiciones farmacéuticas en las que el principio activo se mezcla con un excipiente farmacéutico.

10 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, transdérmica o rectal. La alfuzosina, y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma, se pueden administrar en formas de administración unitarias, mezcladas con soportes farmacéuticos convencionales, a animales y seres humanos para tratar los trastornos anteriormente mencionados. Las formas de administración unitaria que son adecuadas comprenden formas orales tales como comprimidos, cápsulas de gel, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones orales, formas de administración sublingual y bucal, formas de administración subcutánea, intramuscular o intravenosa, formas de administración local y formas de administración rectal.

20 Cuando se prepara una composición sólida en forma de comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico tal como gelatina, almidón, lactosa, estearato de magnesio, talco, goma arábiga o similares. Los comprimidos se pueden revestir con sacarosa u otros materiales adecuados, o se pueden tratar de tal modo que tengan una actividad sostenida o retardada y que liberen, de una manera continua, una cantidad predeterminada de principio activo. Los excipientes usuales incluyen monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, povidona, carboximetilalmidón de sodio, estearato de magnesio, etilcelulosa, hipromelosa, macrogol 400, dióxido de titanio.

25 Se obtiene una preparación de cápsulas de gel mezclando el ingrediente activo con un diluyente y vertiendo la mezcla obtenida en cápsulas de gel duras o blandas.

Una preparación en la forma de un jarabe o elixir puede contener el ingrediente activo junto con un edulcorante, preferiblemente un edulcorante exento de calorías, metilparabeno y propilparabeno como antisépticos, y también un potenciador del sabor y un colorante adecuado.

30 Los polvos o gránulos dispersables en agua pueden contener el ingrediente activo mezclado con agentes dispersantes o agentes humectantes, o agentes de suspensión, tales como polivinilpirrolidona, y también con edulcorantes o correctores del sabor.

Para administración local, el principio activo se mezcla en un excipiente para preparar cremas o pomadas, o se disuelve en un vehículo para administración intraocular, por ejemplo en la forma de un colirio.

35 Para administración rectal, se hace uso de supositorios preparados con aglutinantes que se funden a la temperatura rectal, por ejemplo manteca de cacao o polietilenglicoles.

Para administración parenteral, se usan suspensiones acuosas, disoluciones salinas o disoluciones inyectables estériles, que contienen agentes dispersantes y/o humectantes farmacéuticamente compatibles, por ejemplo propilenglicol o butilenglicol.

40 El principio activo puede formularse también en la forma de microcápsulas, opcionalmente con uno o más soportes o aditivos.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la presente invención:

EJEMPLOS

Ensayo In vivo

45 Se administró CYP (150 mg/kg, por vía intraperitoneal) o su vehículo (NaCl al 0,9%) a ratas Sprague-Dawley macho y ratones Swiss para la inducción de cistitis. 48 horas después, se extrajeron las vejigas urinarias y se colocaron en un baño de órgano para la medición de la respuesta motora. Los comportamientos caracterizados por un retorcimiento del animal causado por el dolor y la extravasación de proteínas plasmáticas se investigaron 90 min después de la administración de CYP.

50 Tiras aisladas de vejiga urinaria de rata

Se extrajeron tiras de vejiga urinaria de rata de animales anestesiados terminalmente y se montaron en baños de órgano, y después de un periodo de equilibrado se estudió la respuesta contráctil de eNANC (sistema excitador no adrenérgico no colinérgico) a una estimulación por campo eléctrico (EFS, 5 Hz, 1 ms de amplitud, 10 V) en ausencia

5 y presencia de atropina (1 μ M) (Rigoni et al., 2003, Br J Pharmacol, 138, 977-85). La contracción producida por EFS en estas condiciones experimentales está mediada enteramente por SP (sustancia P) y NKA (neurocinina A) liberados desde terminales de neuronas sensoriales primarias. La respuesta eNANC a la EFS fue reproducible a intervalos de 60 min. El efecto de la alfuzosina o su vehículo sobre la respuesta eNANC a la EFS se estudió en experimentos paralelos. En el comienzo o el final de cada experimento se estimularon los tejidos con carbachol (1 μ M). El efecto de la alfuzosina también se estudió en tiras de vejiga obtenidas de ratas tratadas con ciclofosfamida.

Administración de fármacos

10 Se sabe que la administración intraperitoneal de ciclofosfamida (150 mg/kg, 48 h antes) disminuye la capacidad de la vejiga y aumenta la frecuencia de micción (Maggi et al., 1992, J Auton Nerv Syst, 38, 201-8). Estos efectos de la ciclofosfamida se abolieron en ratas pretratadas con capsaicina como adultos (Maggi et al., 1992, J Auton Nerv Syst, 38, 201-8). Así, las respuestas inflamatorias a la ciclofosfamida son mediadas por mecanismos inflamatorios neurogénicos.

Extravasación de plasma

15 Se usó el colorante azul de Evans para medir la extravasación de plasma. El estímulo proinflamatorio fue dado inmediatamente después de la inyección del colorante (30 mg/kg por vía intravenosa durante 5 s) en la vena yugular. Se abrió el pecho 10 min o a diferentes intervalos de tiempo, según se requirió, después de la inyección del azul de Evans y se perfusionó el animal durante 3 min con un tampón de fosfato. La vejiga urinaria, la uretra y la próstata se extrajeron, se secaron y se pesaron. Después se puso el tejido en 3 ml de formamida a 50 °C durante 18 h para extraer el colorante azul de Evans extravasado. La cantidad de azul de Evans extravasado desde la tráquea y los bronquios se midió usando un espectrofotómetro y se expresó como ng/mg de peso húmedo.

20 Los resultados mostraron que la extravasación de proteínas plasmáticas provocada por CYP en la vejiga urinaria fue completamente impedida por dos antagonistas de TRPA1 putativos, el rojo de rutenio (4 mg/kg, por vía subcutánea) y el alcanfor (50 μ mol/kg por vía intraperitoneal).

25 Además, en las tiras aisladas de vejiga urinaria, la respuesta contráctil a la estimulación por campo eléctrico en presencia de atropina (eNANC) se redujo en las vejigas urinarias extraídas de ratas tratadas con CYP comparado con las vejigas de ratas tratadas con vehículo.

El pretratamiento intravenoso con alfuzosina (30 μ g/kg) restauró (> 50 % de reversión) la respuesta normal a la EFS.

30 Similarmente, la respuesta contráctil a la capsaicina se redujo en la vejiga urinaria tomada de ratas tratadas con CYP, se restauró parcialmente con un pretratamiento con alfuzosina (\square 50% de inversión). En contraste, la respuesta al carbachol o SP no fue afectada por la administración de CYP *in vivo*. Finalmente, el número de retorcimientos de dolor provocados en los ratones por inyección intraperitoneal de ácido acético (10,3 \pm 0,6) aumentó en un ~ 50% por administración de CYP, un efecto que fue significativamente inhibido por el pretratamiento con alfuzosina (30 μ g/kg, por vía intravenosa, 48 % de reducción).

35 Por tanto se confirmó *in vivo* que la capacidad del CYP para activar el terminal nervioso sensorial que induce la inflamación de la vejiga urinaria es mediada por la activación del TRPA1. Este mecanismo inflamatorio puede dar como resultado la depleción de neuropéptidos proinflamatorios. El bloqueo del receptor adrenérgico α_1 en terminales sensoriales regula este fenómeno, impidiendo la respuesta inflamatoria y la depleción de neuropéptidos. El bloqueo del adrenoceptor α_1 por alfuzosina también inhibe la sensibilización de nociceptores inducida por el tratamiento con CYP. Estos resultados ofrecen una explicación mecanística al uso de alfuzosina en el tratamiento de diferentes dolencias del tracto urinario inferior caracterizadas por síntomas de irritación y dolor.

Composición farmacéutica de acuerdo con la invención

Como ejemplo representativo, una forma de dosificación unitaria de un compuesto de la invención en la forma de un comprimido puede comprender los siguientes constituyentes:

Hidrocloruro de alfuzosina	5 mg
Lactosa	122 mg
celulosa microcristalina	36,0 mg
Carboximetilalmidón sódico	7,0 mg
Polividona	9 mg
Estearato de magnesio	1,0 mg

REIVINDICACIONES

1. Alfuzosina o sus sales farmacéuticamente aceptables para uso para el tratamiento y/o prevención de la vejiga inflamatoria.
- 5 2. Alfuzosina o sus sales farmacéuticamente aceptables para uso según la reivindicación 1, en donde dicha vejiga inflamatoria resulta de o está asociada con la cistitis intersticial.
3. Alfuzosina o sus sales farmacéuticamente aceptables para uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la alfuzosina es hidrocloreto de alfuzosina.
4. Alfuzosina o sus sales farmacéuticamente aceptables para uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en pacientes varones.