

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 374**

51 Int. Cl.:
A61K 45/00 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/4409 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/277 (2006.01)
C07D 213/81 (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04799810 .9**
96 Fecha de presentación: **18.11.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1685849**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.08.2006**

54 Título: **Inhibidores de la PDE 4 para el tratamiento de la cistitis intersticial**

30 Prioridad:
20.11.2003 JP 2003390137

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.04.2012

73 Titular/es:
ASTELLAS PHARMA INC.
3-11, NIHONBASHI-HONCHO 2-CHOME
CHUO-KU
TOKYO 103-8411, JP

72 Inventor/es:
KOBAYASHI, Miki y
KUBO, Satoshi

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

ES 2 378 374 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

Inhibidores de la PDE 4 para el tratamiento de la cistitis intersticial

5 **Campo técnico**

Esta invención se relaciona con un agente para la prevención/el tratamiento de la cistitis intersticial.

10 **Antecedentes de la invención**

15 La cistitis intersticial es una enfermedad inflamatoria no infecciosa que presenta urgencia urinaria y micción frecuente o dolor en la vejiga y la periferia de la pelvis como síntomas (Referencias no relacionadas con patentes 1 y 2), y se ha dicho que existen de 450.000 a 1.000.000 de pacientes de esta enfermedad en los Estados Unidos, de los cuales el 90% son mujeres. Aunque su causa cierta aún no está clara, se encuentra un aumento de células cebadas, eosinófilos y células T en el tejido vesical de los pacientes (Referencias no relacionadas con patentes 3 a 6) y hay un aumento de marcadores que indican lesión epitelial, de la activación de la infiltración de células cebadas y eosinófilos y de citoquinas inflamatorias en la orina (Referencia no relacionada con patentes 7). Además, dado que se identifica una deposición de inmunoglobulinas y complemento sobre el tejido vesical y que se encuentra frecuentemente un caso de complicación concomitante de enfermedades tales como el asma bronquial y el reumatismo articular, se ha sugerido una implicación de la alergia sistémica y de la enfermedad autoinmune (Referencias no relacionadas con patentes 8 a 10). En base a esto, se puede considerar la posibilidad, como una fase del estado de la enfermedad de la cistitis intersticial, de que la inflamación crónica causada por la activación de células inflamatorias, incluyendo las células cebadas, y la sobreexpresión de diversos factores de crecimiento y citoquinas acompañantes induzcan una reparación excesiva y una fibrosis del tejido e hipersensibilidad de los nervios sensoriales, y ello se refleja en la micción frecuente y el dolor en la vejiga y la periferia de la pelvis.

30 Sin embargo, apenas se utilizan para la cistitis intersticial fármacos esteroideos, que tienen amplias actividades antiinflamatorias y tienen significativos efectos sobre el asma y la dermatitis atópica. Aunque una hidrodilatación de la vejiga, una terapia de administración intravesical (sulfóxido de dimetilo (DMSO) o heparina) y medicamentos orales (fármacos antidepresivos, antihistamínicos, antiinflamatorios no esteroideos (FAINE) y similares) pueden ser ejemplos de otros métodos terapéuticos, la actual situación es que no existe ningún método terapéutico unificado y agente preventivo o terapéutico efectivo que pudiera convertirse en un estándar (Referencias no relacionadas con patentes 11, 12 y 13).

35 A propósito, la fosfodiesterasa de nucleótidos cíclicos (PDE) es una enzima que metaboliza los transmisores de señal intracelular monofosfato de adenosina cíclica (AMPc) y monofosfato de guanosina cíclica (GMPc) para dar monofosfato de 5'-adenosina (5'-AMP) y monofosfato de 5'-guanosina (5'-GMP), respectivamente, y que desempeña un importante papel en la regulación de las concentraciones intracelulares de AMPc y GMPc. Se ha informado hasta la fecha de la presencia de al menos 11 especies de isozimas en la PDE (Referencias no relacionadas con patentes 19 y 20), y, como su distribución tisular difiere para cada isozima, existe la posibilidad de que las isozimas principales que metabolizan el AMPc o el GMPc sean diferentes según los tejidos (Referencia no relacionada con patentes 21).

45 La PDE 4 es una de las isozimas de la PDE, que se expresa en células inflamatorias tales como los leucocitos.

Dado que, como resultado de estudios farmacológicos llevados a cabo hasta la fecha, sus inhibidores inhiben marcadamente la activación de las células inmunes e inflamatorias y ejercen amplias acciones antiinflamatorias (Referencias no relacionadas con patentes 22 y 23), se ha dicho que son efectivos para el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el reumatismo articular, la esclerosis múltiple y similares. Sin embargo, estas referencias no hablan de la eficacia y posibilidad de utilización de los inhibidores de la PDE 4 como agentes preventivos o terapéuticos para el síndrome del dolor pélvico crónico, tal como la cistitis intersticial.

55 Como inhibidores de la PDE 4, se ha hablado de diversos compuestos (v.g., véanse las Referencias de Patente 6 a 10), incluyendo el roflumilast (v.g., Referencia no relacionada con patentes 24, Referencia de patente 1), el cilomilast (v.g., Referencia no relacionada con patentes 25, Referencias de patente 2 y 3), el ácido 3-[4-(3-clorofenil)-1-etil-7-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]propanoico (Referencia de patente 4) y la 4-(4-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridino-2-carbonil]piperazin-1-il}fenil)morfolina (Referencia de patente 5). Sin embargo, estas referencias tampoco hablan de la eficacia y de la posibilidad de utilización de los inhibidores de la PDE 4 como agentes preventivos o terapéuticos para el síndrome del dolor pélvico crónico, tal como la cistitis intersticial. La Referencia de patente 11 describe un método de diagnóstico del Síndrome del dolor pélvico crónico en hombres, consistente en medir los niveles de citoquinas en el semen o en componentes o fracciones del semen. También describe un método de tratamiento de una condición asociada a niveles elevados de una citoquina, tal como el TNF-alfa, en el semen o en un componente o fracción del mismo, consistente en administrar una cantidad

terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición anticitoquina, tal como un compuesto o composición anti-TNF-alfa.

5 [Referencia no relacionada con patentes 1] Gillenwater J.Y., Wein A.J., "Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Workshop on Interstitial Cystitis", National Institutes of Health, Bethesda, Maryland (EE.UU.), Agosto de 1987, pp. 28 - 29.

[Referencia no relacionada con patentes 2] The Journal of Urology (EE.UU.), Julio de 1988, vol. 140, nº 1, pp. 203 - 6.

10 [Referencia no relacionada con patentes 3] British Journal of Urology (Inglaterra), Junio de 1982, vol. 54, nº 3, pp. 283 - 6.

15 [Referencia no relacionada con patentes 4] British Journal of Urology (Inglaterra), Octubre de 1983, vol. 55, nº 5, pp. 495 - 500.

[Referencia no relacionada con patentes 5] International Journal of Urology (Australia), Julio de 1998, vol. 5, nº 4, pp. 329 - 35.

20 [Referencia no relacionada con patentes 6] The Journal of Urology (EE.UU.), Septiembre de 1997, vol. 158, nº 3, parte 1, pp. 790 - 3.

[Referencia no relacionada con patentes 7] Urology (EE.UU.), Julio de 2001, vol. 57, nº 6 suplemento 1, pp. 15 - 21.

25 [Referencia no relacionada con patentes 8] American Journal of Clinical Pathology (EE.UU.), Noviembre de 1979, vol. 72, nº 5, pp. 777 - 84.

[Referencia no relacionada con patentes 9] The Journal of Urology (EE.UU.), Marzo de 1993, vol. 149, nº 3, pp. 465 - 9.

30 [Referencia no relacionada con patentes 10] Urology (EE.UU.), Mayo de 1997, vol. 49, nº 5, suplemento 1, pp. 52 - 7.

[Referencia no relacionada con patentes 11] "Kanshitsuisei Bokoeri - Ekigaku Kara Chiryō Made - (Interstitial Cystitis - From Epidemiology To Treatment)", editado por la Japanese Society for the Research of Interstitial Cystitis, publicado por Igaku Tosho Shuppan el 20 de Abril de 2002.

35 [Referencia no relacionada con patentes 12] Urology (EE.UU.), 20 de Diciembre de 2000, vol. 56, nº 6, pp. 940 - 5.

40 [Referencia no relacionada con patentes 13] Expert Opinion on Investigational Drugs (Inglaterra), 2001, Marzo, vol. 10, nº 3, pp. 521 - 46.

[Referencia no relacionada con patentes 19] American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (EE.UU.), 1998, vol. 157, pp. 351 - 370.

45 [Referencia no relacionada con patentes 20] Current Opinion in Cell Biology (EE.UU.), 2000, vol. 12, pp. 174 - 179.

[Referencia no relacionada con patentes 21] The Journal of Allergy and Clinical Immunology (EE.UU.), 2001, vol. 108, pp. 671 - 680.

50 [Referencia no relacionada con patentes 22] Trends in Pharmacological Sciences (Inglaterra), 1997, vol. 18, pp. 164 - 171.

[Referencia no relacionada con patentes 23] Immunopharmacology (Holanda), 2000, vol. 47, pp. 127 - 162.

55 [Referencia no relacionada con patentes 24] The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (EE.UU.), Abril de 2001, vol. 297, nº 1, pp. 267 - 79.

[Referencia no relacionada con patentes 25] The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (EE.UU.), Diciembre de 1998, vol. 287, nº 3, pp. 988 - 95.

60 [Referencia de patente 1] Publicación Internacional 95/01338

[Referencia de patente 2] Publicación Internacional 95/24381

[Referencia de patente 3] Publicación Internacional 01/87281

[Referencia de patente 4] Publicación Internacional 01/30779

[Referencia de patente 5] Publicación Internacional 02/102778

[Referencia de patente 6] Publicación Internacional 96/06843

[Referencia de patente 7] Publicación Internacional 97/19078

[Referencia de patente 8] JP-A-11-292878

[Referencia de patente 9] JP-A-11-292877

[Referencia de patente 10] Patente EE.UU. 6.544.983

[Referencia de patente 11] Publicación Internacional 99/57303.

Descripción de la invención

Tal como se ha descrito anteriormente, no se ha establecido un método terapéutico unificado para la cistitis intersticial, y no hay ningún fármaco efectivo como agente preventivo o terapéutico para la misma, por lo que existe un gran interés por el establecimiento de un método estándar de tratamiento y el desarrollo de un agente preventivo o terapéutico efectivo.

En tal situación, los presentes inventores han realizado estudios intensivos con el fin de desarrollar un agente preventivo o terapéutico para la cistitis intersticial, en la que no se ha obtenido un efecto preventivo o terapéutico suficiente mediante los agentes antidepresivos, antihistamínicos, FAINE o esteroideos existentes. Como resultado, se vio inesperadamente que los inhibidores de la PDE 4, el ácido 3-[4-(3-clorofenil)-1-etil-7-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]propanoico, el roflumilast y el cilomilast, inhiben la infiltración de granulocitos en la vejiga en un método de ensayo que utiliza un modelo de cistitis inducida por antígeno en rata, y se vio la posibilidad de que los inhibidores de la PDE 4 representados por estos compuestos sean útiles como agentes para el tratamiento de la cistitis intersticial. Como resultado de más estudios intensivos, se vio que un inhibidor de la PDE 4, el ácido 3-[4-(3-clorofenil)-1-etil-7-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]propanoico, tiene un efecto terapéutico sobre el reflejo de micción y la función de la vejiga considerablemente dañados, logrando así la presente invención.

Es decir, la presente invención se relaciona con:

- (1) una preparación farmacéutica para prevenir o tratar la cistitis intersticial, que contiene un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE 4) como principio activo;
- (2) la preparación farmacéutica descrita en (1), donde el inhibidor de la PDE 4 es un compuesto seleccionado entre el grupo consistente en roflumilast, cilomilast, ácido 3-[4-(3-clorofenil)-1-etil-7-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]propanoico, 4-(4-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridino-2-carbonil]piperazin-1-il}fenil)morfolina y sus sales;
- (3) la utilización de un inhibidor de la PDE 4 para la fabricación de una preparación farmacéutica para prevenir o tratar el síndrome de la cistitis intersticial;
- (4) la utilización descrita en (3), donde el inhibidor de la PDE 4 es un compuesto seleccionado entre el grupo consistente en roflumilast, cilomilast, ácido 3-[4-(3-clorofenil)-1-etil-7-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]propanoico, 4-(4-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridino-2-carbonil]piperazin-1-il}fenil)morfolina y sus sales.

Lo que sigue describe la presente invención con detalle.

Según esta memoria descriptiva, el "inhibidor de la PDE 4" no está particularmente limitado, con la condición de que sea un compuesto que tenga actividad inhibitoria de la PDE 4 y que tenga un efecto preventivo o terapéutico sobre el "síndrome del dolor pélvico crónico" definido por la presente invención, y se puede ejemplificar, por ejemplo, un compuesto que tenga un valor de CI_{50} de 5 μ M o inferior, particularmente un valor de CI_{50} de 500 nM o inferior, medido mediante la prueba de la actividad inhibitoria de la PDE 4 descrita en el Ejemplo de ensayo 1 de la Publicación de Patente Internacional 01/30779. Como tal inhibidor de la PDE 4, se pueden poner como ejemplos ilustrativos roflumilast, cilomilast, ácido 3-[4-(3-clorofenil)-1-etil-7-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]propanoico (al que se hará referencia aquí a partir de ahora como compuesto A), 4-(4-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridino-2-

carbonil]piperazin-1-il}fenil)morfolina, sus sales farmacéuticamente aceptables y los inhibidores de la PDE 4 descritos en las Referencias de patente 6 a 10 antes mencionadas y similares. Se prefieren entre ellos el roflumilast, el cilomilast, el ácido 3-[4-(3-clorofenil)-1-etil-7-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]propanoico, la 4-(4-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridino-2-carbonil]piperazin-1-il}fenil)morfolina y sus sales farmacéuticamente aceptables. Estos inhibidores de la PDE 4 pueden ser fácilmente obtenidos por los métodos de producción descritos en dichas referencias de patente. Además, la presente invención incluye una preparación farmacéutica para la prevención o el tratamiento, que utiliza conjuntamente uno o dos o más de estos inhibidores de la PDE 4.

Los inhibidores de la PDE 4 antes mencionados pueden también formar sales de adición de ácido o sales con bases en algunos casos, y dichas sales quedan incluidas en la invención, con la condición de que sean sales farmacéuticamente aceptables. De forma ilustrativa, se pueden poner como ejemplos una sal de adición de ácido con ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, o con ácido orgánico, tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido aspártico y ácido glutámico; una sal con base inorgánica, tal como sodio, potasio, magnesio, calcio y aluminio, o con base orgánica, tal como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina y ornitina, y una sal de amonio y similares. Además, los inhibidores de la PDE 4 o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden estar en forma de diversos hidratos o solvatos, y también se incluyen sus sustancias polimórficas. Se pueden producir fácilmente sales de estos inhibidores de la PDE 4 por métodos de formación de sales, que pueden ser empleados, en general, por los expertos en la técnica.

Además, se incluyen mezclas y formas aisladas de diversos estereoisómeros, tales como isómeros geométricos, tautómeros e isómeros ópticos, en los inhibidores de la PDE 4 antes mencionados. Estos isómeros pueden ser aislados y purificados por métodos convencionalmente conocidos, tales como extracción, precipitación, cromatografía diferencial, cristalización fraccionada, recristalización y similares. Además, se pueden resolver los isómeros ópticos por métodos habituales, tales como una cristalización fraccionada, en donde se recristalizan con una sal apropiada, una cromatografía en columna y similares.

Se prepara la preparación farmacéutica que contiene un inhibidor de la PDE 4 como principio activo utilizando soportes, rellenanates y otros agentes aditivos generalmente utilizados en la preparación de preparaciones farmacéuticas.

Su administración puede ser, o bien una administración oral mediante tabletas, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, soluciones o similares, o bien una administración parenteral mediante inyecciones para inyección intravenosa, inyección intramuscular o similares, supositorios, preparaciones percutáneas, preparaciones transnasales, inhalaciones, inyecciones intravesciales o similares. La dosis es eventualmente decidida considerando los síntomas, la edad, el sexo y similares de cada paciente que ha de recibir la administración, pero es habitualmente aproximadamente de 0,001 mg/kg a 100 mg/kg por adulto al día en el caso de la administración oral, y se administra ésta una vez o dividiendo en 2 a 4 veces. Además, cuando se administra intravenosamente debido al síntoma, se administra ésta generalmente dentro de un intervalo de 0,0001 mg/kg a 10 mg/kg por adulto cada vez, una vez al día o dos o más veces al día. Además, en el caso de la inhalación, se administra ésta generalmente dentro de un intervalo de 0,0001 mg/kg a 1 mg/kg por adulto cada vez, una vez al día o dos o más veces al día.

Como composición sólida para uso en la administración oral según la presente invención, se usan tabletas, polvos, gránulos y similares. En dicha composición sólida, se mezclan una o más sustancias activas con al menos un rellenanate inerte, tal como lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona, silicato de aluminio y magnesio o similares. Como es habitual, la composición puede contener aditivos inertes, tales como lubricantes, como el estearato de magnesio, agentes desintegrantes, como carboximetilalmidón sodio, y un agente solubilizante y de ayuda a la solubilización. Según lo requiera la ocasión, se pueden revestir las tabletas o las píldoras con un revestimiento de azúcar o una película de un agente de revestimiento gástrico o entérico.

La composición líquida para administración oral incluye emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires y similares farmacéuticamente aceptables y contiene un solvente inerte generalmente utilizado, tal como agua purificada o etanol. Además del solvente inerte, esta composición puede contener también agentes auxiliares, tales como un agente solubilizante, un agente humectante y un agente suspensor, así como edulcorantes, saborizantes, aromáticos y antisépticos.

Las inyecciones para administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas asépticas. Como ejemplos del solvente acuoso, se incluyen agua destilada para inyección y suero fisiológico. Como ejemplos del solvente no acuoso, se incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, tales como el aceite de oliva, alcoholes, tales como el alcohol etílico, polisorbato 80 (denominación comercial) y similares. Dicha composición puede contener además un agente de tonicidad, un antiséptico, un agente humectante, un

agente emulsionante, un agente dispersante, un agente estabilizante, un agente solubilizante y un agente de ayuda a la solubilización. Estas composiciones son esterilizadas, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, mezcla de un germicida o irradiación. Alternativamente, pueden ser usadas preparando primeramente composiciones sólidas estériles y disolviéndolas o suspendiéndolas en agua estéril o un solvente estéril para inyección antes de su uso.

Las preparaciones transmucosales, tales como inhalaciones y preparaciones transnasales, son usadas en forma sólida, líquida o semisólida y pueden ser producidas según los métodos convencionalmente conocidos. Por ejemplo, se puede añadir eventualmente un relleno, tal como lactosa y almidón, así como un agente de ajuste del pH, un antiséptico, un surfactante, un lubricante, un estabilizante, un espesante y similares. Se puede usar un dispositivo apropiado para inhalación o insuflación para la administración. Por ejemplo, se puede administrar un compuesto tal cual es, o como un polvo de una mezcla formulada, o como una solución o suspensión combinándolo con un soporte farmacéuticamente aceptable, utilizando un dispositivo convencionalmente conocido o un nebulizador, tal como un dispositivo de inhalación para administración medida. Un inhalador de polvo seco o similar puede ser para uso en administración única o en múltiples tiempos, y se pueden usar polvos secos o cápsulas que contengan polvo. Alternativamente, puede tratarse de un spray aerosol a presión o forma similar que utilice un gas adecuado de propulsor apropiado, tal como clorofluoroalcano, hidrofuroalcano, dióxido de carbono o similar.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra el resultado del grupo al que se administró ácido 3-[4-(3-clorofenil)-1-etil-7-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]propanoico (compuesto A) en el Ejemplo 1.

La Fig. 2 muestra el resultado del grupo al que se administró roflumilast y del grupo al que se administró cilomilast en el Ejemplo 1.

La Fig. 3 muestra el resultado del grupo al que se administró el compuesto A en el Ejemplo 2.

Mejor modo de realización de la invención

Lo que sigue describe ilustrativamente la presente invención en base a ejemplos, pero éstos no limitan el alcance de la invención.

Ejemplo 1

Eficacia de los inhibidores de la PDE 4 en el modelo de cistitis inducida por antígeno en rata

Se llevó a cabo la sensibilización al antígeno administrando intraperitonealmente suero fisiológico que contenía ovoalbúmina (OA, 1 mg/ml)-gel de hidróxido de aluminio (Alum, 20 mg/ml) a ratas Brown Norway (BN) hembras, a una dosis de 1 ml por animal durante 3 días consecutivos. Tras completarse la sensibilización, se conectó un catéter uretral a cada animal bajo anestesia, se inyectó OA 3%/suero fisiológico en la vejiga para inducir cistitis y se utilizaron los animales resultantes como grupo control. Se utilizó también un grupo en el que se inyectó suero fisiológico en la vejiga de cada rata sensibilizada como grupo de suero fisiológico. Se utilizó un grupo al que se administró compuesto A (3 mg/kg), roflumilast (3 mg/kg) o cilomilast (30 mg/kg) por vía oral 1 hora antes de la inyección intravesical de antígeno como grupo de administración del compuesto A, grupo de administración de roflumilast o grupo de administración de cilomilast. Después de 24 horas de la inyección intravesical de antígeno, se extirpó la vejiga bajo anestesia con pentobarbital y se preparó un extracto de vejiga según el método de Malley et al. (Physiological Genomics (EE.UU.), 2002, vol. 9, n° 1, pp. 5 - 13). Se midió la actividad peroxidasa en el extracto de vejiga según el método de Bradley et al. (The Journal of Investigative Dermatology (Inglaterra), Marzo de 1982, vol. 78, n° 3, pp. 206 - 9) utilizando mieloperoxidasa humana (fabricada por Sigma) como patrón y se expresaron los resultados definiendo la actividad peroxidasa del grupo de suero fisiológico como el 0% y la actividad peroxidasa del grupo control como el 100%.

Cuando se produjo cistitis inducida por antígeno por inyección de antígeno en la vejiga de cada una de las ratas BN sensibilizadas y se midió la actividad peroxidasa en el tejido vesical como uno de los índices de cistitis, se vio aumento en la actividad peroxidasa en el tejido vesical en el grupo control. A este respecto, se confirmó la presencia de peroxidasa eosinófila en esta mayor actividad peroxidasa mediante 3-amino-1,2,4-triazol (5 mM) (Journal of Immunological Methods (Holanda), 11 de Mayo de 1984, vol. 70, n° 1, pp. 119 - 25). En el grupo de administración de roflumilast, el grupo de administración de cilomilast y el grupo de administración del compuesto A, en los que se administraron inhibidores respectivos de la PDE 4, el aumento de la actividad peroxidasa se inhibió en un 79%, 68% y 72%, respectivamente (Figs. 1 y 2). Es decir, que se inhibió la infiltración de granulocitos, incluyendo los eosinófilos, en la vejiga inducida con antígeno.

Dado que se considera que una inflamación crónica causada por la activación de células inflamatorias y la sobreexpresión de diversos factores de crecimiento y de citoquinas acompañantes se reflejan en el estado de la enfermedad de la cistitis intersticial, y que estos inhibidores de la PDE 4 inhibían la infiltración de granulocitos en la vejiga inducida con antígeno, existe la posibilidad de que los inhibidores de la PDE 4 sean útiles como agentes terapéuticos para la cistitis intersticial.

Ejemplo 2

Eficacia de los inhibidores de la PDE 4 en el modelo de cistitis inducida por ácido clorhídrico en rata

Se indujo un trastorno en la vejiga conectando un catéter uretral a cada una de ratas Brown Norway (BN) hembras bajo anestesia por éter e inyectando ácido clorhídrico 0,4 N en la vejiga (0,15 ml por rata). Comenzando el siguiente de la inducción del trastorno vesical, se administró oralmente el compuesto A (1 mg/kg) o un vehículo (solución acuosa al 0,5% de metilcelulosa) una vez al día durante 10 días, y se utilizaron respectivamente como grupo de administración del compuesto A y grupo control. Se utilizó también un grupo en el que se inyectó suero fisiológico en la vejiga (0,15 ml por rata) y se administró el vehículo oralmente una vez al día durante 10 días comenzando el día siguiente como grupo de suero fisiológico. Después de 11 días de la inducción del trastorno vesical, se fijó cada rata en posición supina bajo anestesia por uretano y se la equipó con un catéter uretral, y, a través de su llave de tres vías, se usó un extremo como paso de inyección y se conectó el otro extremo a un transductor de presión (DX-312, fabricado por NIHON KOHDEN). Se inyectó suero fisiológico de forma continua en la vejiga (50 μ l/min.) usando una bomba de infusión (modelo 22, Harvard) y se amplificó la presión intravesical en ese momento mediante un preamplificador (AP-621G, fabricado por NIHON KOHDEN) y se registró utilizando un registrador. Se muestra un patrón típico de presión intravesical en la Fig. 3. Se observó un reflejo de micción de intervalo casi constante en el grupo de suero fisiológico, y la presión intravesical en tiempo de reposo era de 10 mmHg o inferior y la presión de contracción máxima de la vejiga en el momento de la micción era de aproximadamente 30 mmHg. En comparación con esto, en el caso del grupo control, se observó aumento en la presión intravesical en tiempo de reposo, pero apenas se vio aumento en la presión de contracción de la vejiga en el momento de la micción, y la frecuencia de micción era elevada. En el grupo de administración del compuesto A, se inhibió el aumento de la presión intravesical en tiempo de reposo y también se observó aumento en la presión intravesical acompañado del reflejo de micción. Además, el intervalo del reflejo de micción era también casi el mismo que el del grupo de administración de suero fisiológico. En base a estos resultados, se vio que el compuesto A como inhibidor de la PDE 4 posee un efecto terapéutico sobre el reflejo de micción y la función vesical marcadamente dañados por la inyección de ácido clorhídrico en la vejiga.

Aplicabilidad industrial

Como se ha descrito en lo que antecede, se vio que los inhibidores de la PDE 4, incluyendo el compuesto A y roflumilast, poseen un efecto terapéutico en los métodos de ensayo de la cistitis intersticial. Así, según la invención, resultó posible disponer de un medicamento que incluye un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE 4) como principio activo como agente preventivo o terapéutico para la cistitis intersticial, que ha carecido de agentes preventivos o terapéuticos efectivos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una preparación farmacéutica para uso en la prevención o el tratamiento de la cistitis intersticial, que contiene un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE 4) como principio activo.
- 10 2. La preparación farmacéutica para uso en la prevención o el tratamiento de la cistitis intersticial descrita en la Reivindicación 1, donde el inhibidor de la PDE 4 es un compuesto seleccionado entre el grupo consistente en roflumilast, cilomilast, ácido 3-[4-(3-clorofenil)-1-etil-7-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]propanoico, 4-(4-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridino-2-carbonil]piperazin-1-il}fenil)morfolina y sus sales.
- 15 3. Uso de un inhibidor de la PDE 4 para la fabricación de una preparación farmacéutica para prevenir o tratar la cistitis intersticial.
4. El uso descrito en la Reivindicación 3, donde el inhibidor de la PDE 4 es un compuesto seleccionado entre el grupo consistente en roflumilast, cilomilast, ácido 3-[4-(3-clorofenil)-1-etil-7-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]propanoico, 4-(4-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridino-2-carbonil]piperazin-1-il}fenil)morfolina y sus sales.

Fig. 1

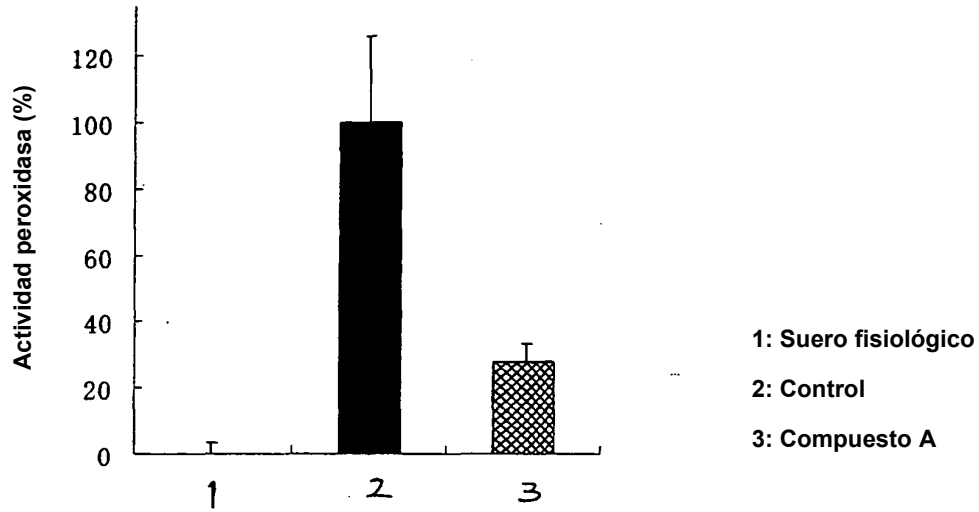


Fig. 2

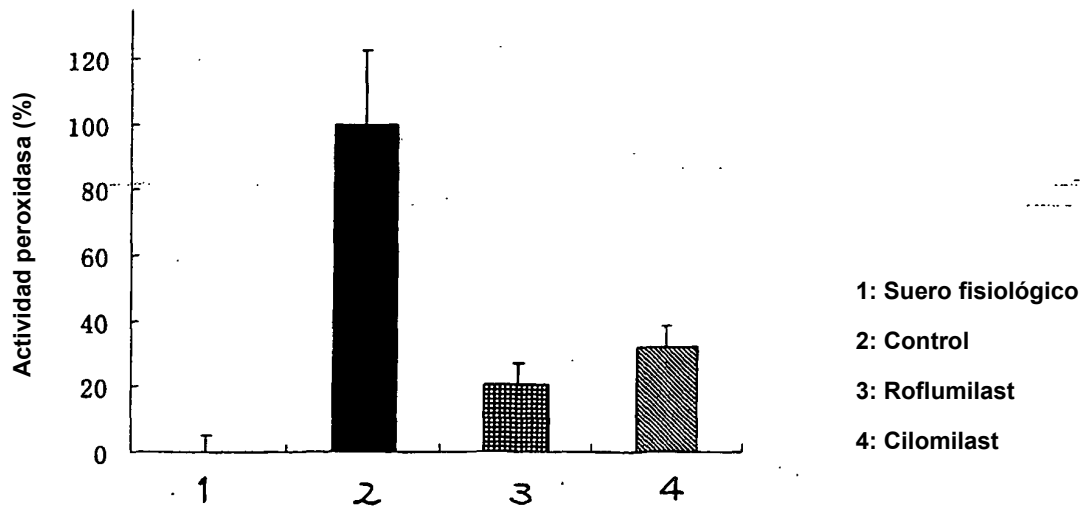


Fig. 3

