

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 575**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/00</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/55</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/138</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/565</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/192</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/085</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/40</b>	(2006.01)	<b>A61P 13/02</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/404</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4045</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4164</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/453</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4535</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/454</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.05.2004 E 04731197 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.09.2014 EP 1636159**

54 Título: **Método para el tratamiento o la prevención de síntomas del tracto urinario inferior**

30 Prioridad:

**05.06.2003 US 454823**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**10.12.2014**

73 Titular/es:

**HORMOS MEDICAL LTD. (100.0%)  
ITÄINEN PITKÄKATU 4 B  
20520 TURKU, FI**

72 Inventor/es:

**SANTTI, RISTO y  
STRENG, TOMI**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 524 575 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

Método para el tratamiento o la prevención de síntomas del tracto urinario inferior

### Campo de la invención

5 Esta invención se refiere al uso de un modulador selectivo de los receptores de estrógeno (MSRE) tal y como se define en las reivindicaciones, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de síntomas del tracto urinario, con o sin dolor pélvico en un individuo de sexo masculino, comprendiendo dicho método administrar al individuo una cantidad eficaz de un modulador selectivo de los receptores de estrógeno (MSRE).

### Antecedentes de la invención

10 Las publicaciones y otros materiales se utilizan en este documento para aclarar los antecedentes de la invención y, en particular, casos para proporcionar detalles adicionales respecto a la puesta en práctica.

Síntomas del tracto urinario inferior (STUI)

15 Los síntomas clínicos típicos incluidos en este grupo son la intermitencia urinaria, el flujo urinario disminuido, el goteo terminal y el vaciado incompleto de la vejiga. La principal causa funcional de STUI es la disfunción del esfínter uretral. El esfínter uretral consiste en un esfínter voluntario (estriado) (rabdoesfínter) y un esfínter involuntario (liso). La parte distal del rabdoesfínter masculino rodea la parte membranosa de la uretra y se denomina esfínter externo. La parte superior o prostática del rabdoesfínter está estratificada a lo largo de la parte anterior y lateral de la próstata y se incrusta en el estroma prostático en los hombres. El músculo liso uretral se encuentra en el cuello de la vejiga y la uretra prostática en los hombres. Una reducción de la resistencia del esfínter liso y estriado, asociada con una

20 contracción coordinada del detrusor, determina la micción completa. En caso de disfunción del esfínter uretral, es necesario un aumento de la presión intraluminal de la vejiga para vaciar la vejiga. En los estadios iniciales, no hay reducción del caudal debido a que la presión máxima de la micción compensa el aumento de la resistencia de escape. La reducción del caudal que se desarrolla en estadios clínicos más avanzados de disfunción uretral, se correlaciona a muy bajo nivel con el grado de agrandamiento prostático.

25 Se han descrito tres resultados clínicos diferentes: 1) disinergia del cuello de la vejiga, 2) seudodisinergia del esfínter externo y 3) síndrome de Hinman. Todos ellos han sido definidos como disinergia uretral del esfínter detrusor.

30 La disinergia del cuello de la vejiga se define como la incapacidad del cuello de la vejiga para abrirse correctamente y adoptar una forma de embudo en presencia de una contracción normal del detrusor. Las técnicas de formación de imágenes de vídeo permiten el diagnóstico de la disinergia del esfínter liso. La disinergia del cuello de la vejiga es una enfermedad para toda la vida, y casi nunca se produce en las mujeres. La causa de la disinergia del cuello de la vejiga es desconocida.

35 Durante el ciclo normal de la micción, un aumento de la actividad electromiográfica del esfínter externo acompaña el llenado de la vejiga (reflejo de continencia). Esto está seguido por la relajación del rabdoesfínter y los músculos del suelo pélvico, que comienza antes o al inicio de la contracción del detrusor y persiste durante toda la contracción. La disinergia del rabdoesfínter se define como un aumento inapropiado de la actividad del músculo estriado uretral (esfínter uretral externo) durante una contracción del detrusor y es una causa bien conocida de disfunción del vaciamiento en pacientes con lesiones neuronales superiores. Este exceso de compensación debido a la pérdida de influencias supraespinales se realiza para contrarrestar la elevada presión de la vejiga causada por la contracción desinhibida del detrusor (un reflejo de continencia exagerada). En la seudodisinergia del esfínter externo, la falta de

40 coordinación entre la vejiga y el esfínter uretral no se debe a una lesión neurológica, sino que es secundaria a una disfunción que da como resultado un aumento del tono del esfínter externo y los músculos del suelo pélvico. La seudodisinergia se determina por un aumento intermitente de la EMG del esfínter y/o un estrechamiento intermitente de la uretra en este sitio.

45 Investigaciones urodinámicas en niños con un patrón de vaciado anormal han mostrado disinergia entre el esfínter detrusor y el esfínter uretral estriado en ausencia de enfermedad neurológica (vejiga neurógena no neurogénica o síndrome de Hinman). Esto parece ser el resultado de contracciones involuntarias, habituales del esfínter uretral estriado como respuesta a una contracción involuntaria de la vejiga para evitar la incontinencia urinaria. Esta disinergia puede representar probablemente al menos en parte, un hábito aprendido. No se conoce la relación entre el síndrome de Hinman y la seudodisinergia del esfínter externo.

50 Los pacientes con disfunción del esfínter de la uretra pueden desarrollar una inestabilidad secundaria del detrusor con síntomas irritativos de frecuencia, urgencia y nicturia.

55 El STUI puede estar asociado con dolor pélvico crónico. El artículo escrito por Oliver W Hakenberg y Manfred Wirth P (Urol Int 2002, 68:138-143), se refiere al síndrome de dolor pélvico crónico (SDPC) en los hombres. Se define como una afección de dolor pélvico con una duración superior a 6 meses. Se mencionan algunas afecciones que causan el SDPC, a saber, la prostatitis no bacteriana, la prostatitis por estrés, la prostatodinia, el síndrome uretral, la

trigonitis y la orquialgia. La cistitis intersticial en los hombres o las mujeres también suele dar lugar a dolor pélvico. Una de las principales dificultades observada en pacientes con SDPC, es la incapacidad para relajar voluntariamente el esfínter externo y los músculos del suelo pélvico. Esto dará lugar a una urgencia del STUI y micción disinérgica.

5 Basándose en los descubrimientos con animales de experimentación (Streng: Hormone-related reversible urinary rhabdosphincter disorder in male laboratory rodents - possible clinical implications. Tesis doctoral, Universidad de Turku, 2002), se sugiere que el aumento de la proporción de la concentración de estrógenos frente a andrógenos (hiperaromatización relativa de los andrógenos) en el organismo tiene una función en el desarrollo de la disfunción del esfínter uretral en los hombres. En animales de sexo masculino tratados crónicamente con estrógenos, se desarrolla una obstrucción de la salida de la vejiga con retención urinaria completa e hipertrofia de la pared de la vejiga.  
10 Animales sometidos a tratamiento con estrógenos desde la edad neonatal, tienen un volumen de vaciado de orina inferior y una disminución de la relación entre el caudal urinario y la presión de la vejiga, lo que es coherente con una obstrucción infravesical. Estos cambios urodinámicos de los animales estrogenizados desde la etapa neonatal se anulan después del tratamiento del inhibidor de la aromataasa en la edad adulta. Los esfínteres uretrales lisos y estriados y las neuronas que los inervan muestran receptores de andrógenos y estrógenos, lo que sugiere que son la  
15 diana potencial de las acciones de los andrógenos y estrógenos. La próstata de estos animales tiene un tamaño reducido y muestra signos de inflamación.

El documento de Patente de Estados Unidos nº 5.972.921 describe un método para el tratamiento de la disinergia uretral del esfínter detrusor en los hombres, mediante la administración al paciente de un inhibidor de la aromataasa. Dicha patente proporciona un resumen de los síntomas clínicos de la disinergia uretral funcional del esfínter detrusor  
20 masculino y sus tratamientos, teniendo en cuenta especialmente el posible historial hormonal de los síntomas. Los inhibidores de la aromataasa, cuando se estudian en hombres con síntomas urinarios (A Radlmaier et al., The Prostate 29:199-208 (1996); J C Gingell et al., The Journal of Urology, vol. 154,399-401, agosto de 1995), aumentan las concentraciones de testosterona. Esto provoca un aumento en el tamaño de la próstata y por otro lado puede empeorar la obstrucción estática causada por el agrandamiento de la próstata y por consiguiente los síntomas. Por lo tanto, son deseables otros mecanismos de acción. Los MSREs que actúan como antiestrógenos en el tracto urinario,  
25 disminuyen el efecto perjudicial de los estrógenos naturales, sin estimular el tamaño de la próstata. Se puede considerar que son compuestos potencialmente beneficiosos en el tratamiento de los síntomas y las causas funcionales del STUI.

El documento WO-A-02/03989 describe un uso de compuestos sustituidos con indol para inhibir la incontinencia por esfínteres, que incluye la incontinencia urinaria por esfínteres. Los compuestos TSE-424 y ERA-923 se prefieren  
30 particularmente.

El documento EP-A-1199069 describe la utilidad de agonistas/antagonistas de estrógenos para determinar, mejorar o mantener la salud urogenital, véase el resumen. La expresión salud urogenital en la referencia incluye la incontinencia urinaria y la frecuencia o urgencia urinaria no deseada. Entre los compuestos químicos reivindicados específicamente se encuentran TSE-424, EM-652, EM-800, GW-7604 y GW-5638.  
35

El documento WO-A-97/26876 describe métodos para incrementar la capacidad del esfínter. El raloxifeno es uno de los compuestos particularmente preferidos.

El documento US-A-2003/0036566 describe el compuesto ospemifeno que es un modulador selectivo de receptores de estrógeno. De acuerdo con la referencia, ospemifeno se puede utilizar para el tratamiento de síntomas relacionados con la atrofia urogenital, que incluyen trastornos de la micción, frecuencia urinaria, sensación de urgencia, nicturia, incontinencia urinaria, incontinencia de urgencia y goteo urinario involuntario.  
40

El documento WO-A-02/090305 describe los compuestos de las reivindicaciones, en particular fispemifeno, como moduladores selectivos de los receptores de estrógeno.

#### Moduladores selectivos de los receptores de estrógeno

45 Los "MSREs" (moduladores selectivos de los receptores de estrógeno) tienen propiedades tanto de tipo estrógeno como antiestrogénicas (Kauffman & Bryant, Drug News Perspect 8:531-539, 1995). Los efectos pueden ser específicos del tejido, como en el caso de tamoxifeno y toremifeno que tienen efectos similares a los estrógenos en el hueso, efecto similar parcial al estrógeno en el útero y el hígado, y efecto antiestrogénico puro en el cáncer de mama. El raloxifeno y droloxifeno son similares al tamoxifeno y toremifeno, excepto que dominan sus propiedades antiestrogénicas. Son conocidos por disminuir el colesterol total y LDL, reduciendo de este modo el riesgo de enfermedades  
50 cardiovasculares, y pueden prevenir la osteoporosis e inhibir el crecimiento del cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas. También son antiestrogénicos casi puros en fase de desarrollo. Se dirigen principalmente al tratamiento del cáncer de mama (Wakeling & Bowler, J Steroid Biochem 30:1-6, 1988).

Una revisión de los compuestos MSREs investigados y/o comercializados se publica en V Craig Jordan, J Medicinal Chemistry (2003):46, nº 7.  
55

**Compendio de la invención**

Los inventores de la presente invención han encontrado sorprendentemente que los compuestos que pertenecen al grupo de los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos tienen efectos beneficiosos sobre parámetros urodinámicos en estudios con animales. Por lo tanto, los inventores sugieren que esta clase de compuestos puede ser útil para tratar o prevenir los STUIs causados por disfunción del esfínter uretral.

Por lo tanto, esta invención se refiere al uso de un modulador selectivo de los receptores de estrógeno para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de síntomas del tracto urinario inferior, con o sin dolor pélvico, en un individuo de sexo masculino, en donde dicho modulador selectivo de los receptores de estrógeno se selecciona a partir de un grupo que consiste en:

- 10 (Z)-2-[3-(4-cloro-1,2-difenil-but-1-enil)fenoxi]etanol,  
 (Z)-2-[2-[4-(4-cloro-1,2-difenil-but-1-enil)fenoxi]etoxi]etanol (fispemifeno),  
 (Z)-2-[3-(4-cloro-1,2-difenil-but-1-enil)fenoxi]etil]dimetilamina,  
 (E)-3-[4-cloro-1-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-fenil-but-1-enil]-fenol,  
 (E)-3-[4-cloro-1-[4-(2-imidazol-1-il-etoxi)fenil]-2-fenil-but-1-enil]-fenol o  
 15 (Z)-3-[4-cloro-1-[4-(2-imidazol-1-il-etoxi)fenil]-2-fenil-but-1-enil]-fenol,  
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

**Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1 muestra un ciclo de micción típico (a = presión de la vejiga; b = caudal).

La Figura 2 muestra la presión máxima de la vejiga para ratas no estrogenizadas y para ratas neoDES con y sin administración de los compuestos del ensayo.

La Figura 3 muestra la presión promedio de la vejiga para ratas no estrogenizadas y para ratas neoDES con y sin administración de los compuestos del ensayo.

La Figura 4 muestra el caudal máximo para ratas no estrogenizadas y para ratas neoDES con y sin administración de los compuestos del ensayo.

La Figura 5 muestra el caudal promedio para ratas no estrogenizadas y para ratas neoDES con y sin administración de los compuestos del ensayo.

La Figura 6 muestra el tiempo de micción para ratas no estrogenizadas y para ratas neoDES con y sin administración de los compuestos del ensayo.

La Figura 7 muestra la cantidad de orina residual para ratas no estrogenizadas y para ratas neoDES con y sin administración de los compuestos del ensayo.

La Figura 8 muestra la capacidad de la vejiga para ratas no estrogenizadas y para ratas neoDES con y sin administración de los compuestos del ensayo.

**Descripción detallada de la invención**

Definiciones:

35 El término "individuo" se refiere en particular a seres humanos, pero también se debe considerar que incluye animales.

La expresión "síntomas del tracto urinario inferior" se refiere a síntomas en individuos de sexo masculino. Una clase particularmente importante de tales síntomas es la disinergia uretral del esfínter detrusor. Cualquier tipo de síntomas en el tracto urinario inferior en individuos de sexo masculino estará incluido en por la expresión. Por lo tanto, en esta invención, la expresión "síntomas del tracto urinario inferior" también se debe entender que incluye la prostatitis no bacteriana, la prostatitis por estrés, la trigonitis y la orquialgia en individuos de sexo masculino, y la cistitis intersticial en individuos de sexo masculino.

La expresión "dolor pélvico" en esta memoria se entiende que incluye los síntomas relacionados con la prostatitis no bacteriana, la prostatitis por estrés, la prostatodinia, los síndromes uretrales, la trigonitis o la orquialgia en individuos de sexo masculino. Los MSREs con un efecto estrogénico débil pueden ser adecuados para uso, particularmente en individuos de sexo masculino. Un método clásico para determinar el perfil estrogénico de un compuesto es evaluar el efecto estrogénico en un útero inmaduro de ratón o rata (Terenius L, Acta Endocrinol 66:431-447, 1971). Los ani-

males se exponen durante 3 días a los compuestos que se van a investigar cuando tienen una edad de 18 días. El cuarto día, los animales se sacrifican y se registra el peso corporal y el peso del útero. Los estrógenos aumentan el tamaño y el peso del útero (efecto uterotrópico), mientras que los antiestrógenos inhiben esta acción. Los resultados se proporcionan como el porcentaje de estimulación con estrógeno (100% con estradiol). En nuestras pruebas, hemos utilizado un nivel de dosis elevado, es decir, 10 a 50 mg/kg. Los compuestos que causan un efecto uterotrópico  $\leq 40\%$  se clasifican para este fin como compuestos estrogénicos débiles, los compuestos que causan un efecto uterotrópico  $\geq 70\%$  se clasifican como compuestos estrogénicos fuertes y los compuestos intermedios, con un efecto uterotrópico de 41-69%, se clasifican como agentes estrogénicos moderados.

Los SERMS útiles de acuerdo con la invención, es decir los compuestos

10 (Z)-2-[3-(4-cloro-1,2-difenil-but-1-enil)fenoxi]etanol

(Z)-2-[2-[4-(4-cloro-1,2-difenil-but-1-enil)fenoxi]etoxi]etanol (también conocido con el nombre genérico fispemifeno)

(Z)-{2-[3-(4-cloro-1,2-difenil-but-1-enil)fenoxi]etil}dimetilamina

(E)-3-[4-cloro-1-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-fenil-but-1-enil]-fenol

(E)-3-[4-cloro-1-[4-(2-imidazol-1-il-etoxi)fenil]-2-fenil-but-1-enil]-fenol y

15 (Z)-3-[4-cloro-1-[4-(2-imidazol-1-il-etoxi)fenil]-2-fenil-but-1-enil]-fenol,

se describen en el documento WO 01/36360.

Los seis compuestos mencionados anteriormente se clasifican todos como MSREs estrogénicos débiles.

Para los fines de esta invención, el MSRE o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar a través de diversas rutas. Las formas de administración adecuadas incluyen formulaciones orales; inyecciones parenterales que incluyen inyecciones intravenosas, intramusculares, intradérmicas y subcutáneas; y formulaciones transdérmicas o rectales. Las formulaciones orales adecuadas incluyen comprimidos convencionales o de liberación lenta y cápsulas de gelatina.

La dosificación requerida de los compuestos MSREs variará con la afección particular que se va a tratar, la gravedad de la afección, la duración del tratamiento, la vía de administración y el compuesto específico que se va a emplear. Por ejemplo, el fispemifeno se puede administrar por vía oral, preferentemente una vez al día. La dosis diaria puede ser de 5-150 mg, preferiblemente de 20-100 mg. Fispemifeno se puede administrar en forma de comprimidos u otras formulaciones como cápsulas de gelatina, solas o mezcladas con cualquier ingrediente no activo clínicamente aceptable, que se emplea en la industria farmacéutica.

La invención se ilustrará mediante la siguiente Sección Experimental.

### 30 **Sección Experimental**

Materiales y métodos

Fármacos sometidos a ensayo:

Se estudiaron los efectos de dos MSREs, a saber, fispemifeno, que también se conoce por el código HM-101, y raloxifeno sobre el vaciado en ratas macho testigo y tratadas con estrógenos durante el desarrollo. Como vehículo se utilizó polietilenglicol (PEG).

El raloxifeno es un compuesto de referencia a lo largo de la sección experimental.

Animales:

Las ratas macho fueron proporcionadas por el Laboratorio Central de Animales de la Universidad de Turku, Finlandia. Su edad media era de 222 días (DE 48,4). El número de ratas no estrogenizadas era 50 y el número de ratas estrogenizadas durante el desarrollo era 29. Las ratas se mantuvieron en condiciones convencionales de laboratorio, con un ciclo de luz/oscuridad de 12:12 y se les suministró alimento en gránulos exento de soja (SDS, Witham, Essex, Reino Unido), con acceso libre. También tenían acceso libre al agua corriente.

Las ratas estrogenizadas (neoDES) se desarrollaron de la siguiente manera: las ratas macho Noble fueron tratadas con estrógenos en la etapa neonatal (10  $\mu\text{g}$  de dietilestilbestrol (DES)) en aceite de colza (10  $\mu\text{g}/40 \mu\text{l}$ ) s.c. los días 1-5 postnatales de vida. Después del tratamiento con dietilestilbestrol, se permitió que las ratas neoDES crecieran durante 4-5 meses antes del tratamiento con los fármacos del estudio.

Dosificación y pesado:

El volumen de dosificación era de 0,2 ml de las soluciones/50 g de peso corporal y el nivel de dosis de fispemifeno o

raloxifeno 1 y/o 10 mg/kg de peso corporal. La dosis se administró una vez al día durante seis semanas. Las ratas se pesaron por primera vez el mismo día que comenzaron los tratamientos. Después, los animales se pesaron una vez por semana. Esto se llevó a cabo para asegurar una dosificación correcta a las ratas.

Diseño del estudio para estudios urodinámicos:

- 5 Había ocho grupos de ratas macho adultas. Las ratas anestesiadas (sin estrogenizar o estrogenizadas en la etapa neonatal) se trataron por vía oral con fispemifeno o raloxifeno utilizando dosis de 1 y/o 10 mg/kg de peso corporal.

En el estudio se emplearon los siguientes códigos de animales:

Tratamiento de ratas no estrogenizadas:

- |    |   |         |
|----|---|---------|
|    | - ratas testigo (solo con tratamiento de vehículo)  | Co      |
| 10 | - ratas tratadas con fispemifeno, dosis de 1 mg/kg  | HMCo1   |
|    | - ratas tratadas con fispemifeno, dosis de 10 mg/kg | HMCo10  |
|    | - ratas tratadas con raloxifeno, dosis de 1 mg/kg   | RalCo1  |
|    | - ratas tratadas con raloxifeno, dosis de 10 mg/kg  | RalCo10 |

Tratamiento de ratas estrogenizadas en la fase neonatal:

- |    |   |          |
|----|---|----------|
| 15 | - ratas testigo (neoDES) (solo con tratamiento de vehículo) | neoDES   |
|    | - ratas tratadas con fispemifeno, dosis de 10 mg/kg         | HMDES10  |
|    | - ratas tratadas con raloxifeno, dosis de 10 mg/kg          | RalDES10 |

Los códigos anteriores se utilizan en las tablas y las figuras.

Mediciones y aparatos:

- 20 Las ratas fueron anestesiadas con hidrato de cloral (0,9 g/kg, Sigma Chemical Co. St. Luis. MO 63178, EE.UU.) como un anestésico básico, y una inyección i.v. de uretano (0,32 g/kg, Sigma Chemical Co. St. Luis. MO 63178, EE.UU.) se utilizó para mantener la anestesia durante las mediciones urodinámicas. La temperatura corporal se mantuvo constante a +36-38°C mediante una manta para animales controlada con termostato y, si era necesario, con una lámpara de infrarrojos. La vejiga y la parte distal de la uretra quedaron expuestas con una incisión en la
- 25 línea media de la parte inferior del abdomen. En la cistometría transvesical, se insertó i.v. una cánula de 20G a través del ápice de la vejiga en el lumen. La cánula se conectó a una bomba de infusión y a un transductor de presión. Todo el sistema se llenó con solución salina. Las mediciones se realizaron a la velocidad de infusión de 0,23 ml/min. Se utilizó una sonda de flujo ultrasónica para medir el caudal desde la parte distal de la uretra. La sonda de flujo se conectó a un medidor del flujo, con una tasa de muestreo de 100 Hz. Al mismo tiempo, con las mediciones de la
- 30 cistometría transvesical y el caudal, se midió extracelularmente la actividad eléctrica del esfínter uretral estriado (rabdoesfínter) con un electrodo de succión. El electrodo se fijó sobre la superficie anterior del músculo mediante succión (proporcionada por un flujo de agua corriente). El electrodo de succión y el transductor de presión se conectaron a un amplificador. En la medición de la actividad eléctrica se utilizó un acoplador de CA de baja frecuencia (0,8 Hz). Los electrodos de referencia y de tierra se colocaron en el borde de la herida de manera que la señal de ECG
- 35 no era observable. Los tejidos se mantuvieron húmedos durante las mediciones con solución salina templada (+37°C). La presión y las señales del medidor de flujo se transfirieron al sistema Biopac. El sistema Biopac se conectó a un ordenador personal.

El registro continuo se realizó con un programa de Acq Knowledge 3.5.3 con una tasa de muestreo de 400 Hz.

- 40 La configuración del aparato que se emplea en este método se describe en el documento de patente de EE.UU. 5.972.921 (columna 9-10, Figura 3).

- Se seleccionaron tres vaciados representativos para un análisis más detallado de cada rata. Oscilaciones de alta frecuencia de la presión intraluminal (IPHFOs) de la presión de la vejiga son características de la micción en roedores macho durante la segunda fase, durante la cual también se produce el flujo de orina. Las presiones máxima y media de la vejiga se calcularon a partir de las oscilaciones de la presión observadas en la onda de presión. El valor
- 45 máximo se midió a partir del pico más alto y el valor medio a partir de todas las IPHFOs durante la segunda fase de la micción. El valor máximo del caudal se midió a partir del pico de caudal más alto y el valor medio del caudal a partir de todos los picos del flujo durante la segunda fase de la micción. Se midió la duración de la micción y el volumen de la orina residual.

- La Figura 1 ilustra un ciclo de micción típico que muestra la onda de presión de la vejiga (a) y la onda del caudal (b),
- 50 y el método para el cálculo de los parámetros urodinámicos. La medición de la presión de la vejiga, el caudal y el

tiempo de micción máximos se muestra en la figura. Los parámetros de la presión de la vejiga y el caudal medios se miden como un promedio a partir de todos los picos de presión de la vejiga y de caudal, respectivamente.

Estadísticas

5 El registro continuo se realizó mediante un programa de Acq Knowledge 3.5.3 (MP100 Manager Ver. 3.5.3, Copyright© 1992-95 BIOPAC Systems Inc.). Otros datos numéricos se llevaron a cabo con Excel 2000 (Microsoft Corporation, Redmond, Wash., EE.UU.) y el análisis estadístico con Statistica for Windows 5.1 (Stat Soft, Inc., Tulsa, OK, EE.UU.). El análisis estadístico se realizó con ANOVA y las pruebas posteriores con la prueba HSD. Si el test de Levene para varianzas muestra diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) entre los grupos de tratamiento, se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis, y la prueba U de Mann-Whitney se utilizó como una prueba posterior.

10 Resultados

Presión de la vejiga

No había diferencias significativas en las presiones de la vejiga (máxima y media) entre los grupos (Tablas 1 y 2). Dado que el tratamiento de neoDES no influía sobre la presión de la vejiga, no se espera que los MSREs influyan sobre ella.

15 Tabla 1. Presión máxima de la vejiga (PMV) (medida a partir de la mayor oscilación de presión de la vejiga). M = prueba U de Mann-Whitney.

Grupo y tratamiento de los animales	PMV promedio (mmHg)	DE	Valor P de Co comparado con tratamientos de ratas neoDES y Co, y neoDES comparadas con HMDES10 y RaIDES10
Co, (n = 10)	35,5	2,73	
HMCo1, (n = 10)	38,2	6,06	0,13 (M)
HMCo10, (n = 10)	35,1	2,01	0,36 (M)
RaCo1, (n = 10)	36,9	6,12	0,71 (M)
RaCo10, (n = 10)	39,4	8,49	0,29 (M)
neoDES, (n = 9)	34,4	6,43	0,22 (M)
HMDES10, (n = 10)	38,2	7,97	0,32 (M)
RaIDES10, (n = 8)	35,9	8,41	0,92 (M)

Tabla 2. La presión media de la vejiga (PMeV) (medida a partir de todas las oscilaciones de presión de la vejiga). A = ANOVA de una dirección y prueba HSD de Tukey; M = prueba U de Mann-Whitney.

Grupo y tratamiento de los animales	PMeV promedio (mmHg)	DE	Valor P de Co comparado con tratamientos de ratas neoDES y Co, y neoDES comparadas con HMDES10 y RaIDES10
Co, (n = 10)	26,0	2,14	
HMCo1, (n = 10)	25,8	3,77	0,99 (A)
HMCo10, (n = 10)	24,4	2,89	0,85 (A)
RaCo1, (n = 10)	26,7	3,73	0,99 (A)
RaCo10, (n = 10)	25,8	4,12	0,99 (A)
neoDES, (n = 9)	24,8	3,69	0,97 (M)
HMDES10, (n = 8)	25,6	5,67	1,00 (M)
RaIDES10, (n = 8)	24,1	3,16	0,44 (M)

Las presiones promedio y máxima de la vejiga también se muestran en las Figuras 2 y 3.

#### Caudal

5 La disminución del caudal de la orina es una señal definitiva de problemas de micción. El tratamiento con NeoDES disminuía el caudal y los MSREs lo normalizaron lo que indica un efecto positivo sobre la urodinámica. El tratamiento con fispemifeno o raloxifeno aumentó tanto el caudal máximo (Tabla 3) como el medio (Tabla 4) en ratas no estrogenizadas y estrogenizadas en fase neonatal con dosis de 10 mg/kg. No se observaron diferencias con dosis de 1 mg/kg en ratas no estrogenizadas. Las ratas estrogenizadas en fase neonatal recibieron solamente 10 mg/kg de tratamiento con fármacos. Las ratas estrogenizadas en fase neonatal mostraron caudales más bajos que las ratas no estrogenizadas.

10 Tabla 3. Caudal máximo (CM) (medido a partir del pico de caudal más alto). A = ANOVA de una dirección y prueba HSD de Tukey; M = prueba U de Mann-Whitney.

Grupo y tratamiento de los animales	CM promedio (ml/min)	DE	Valor P de Co comparado con tratamientos de ratas neoDES y Co, y neoDES comparadas con HMDES10 y RalDES10
Co, (n = 10)	34,0	11,95	
HMCo1, (n = 10)	40,9	20,90	0,90 (A)
HMCo10, (n = 10)	55,8	20,13	0,053 (A)
RalCo1, (n = 10)	40,1	13,32	0,93 (A)
RalCo10, (n = 10)	67,1	18,39	0,001 (A)
neoDES, (n = 9)	24,8	6,80	0,07 (M)
HMDES10, (n = 10)	40,9	15,14	0,007 (M)
RalDES10, (n = 8)	45,9	20,66	0,03 (M)

Tabla 4. Caudal medio (CMe) (medido a partir de todos los picos de caudal). M = prueba U de Mann-Whitney.

Grupo y tratamiento de los animales	CMe promedio (ml/min)	DE	Valor P de Co comparado con tratamientos de ratas neoDES y Co, y neoDES comparadas con HMDES10 y RalDES10
Co, (n = 10)	4,9	1,64	
HMCo1, (n = 10)	6,5	3,63	0,50 (M)
HMCo10, (n = 10)	8,4	4,38	0,03 (M)
RalCo1, (n = 10)	5,8	1,95	0,26 (M)
RalCo10, (n = 10)	8,3	2,81	0,008 (M)
neoDES, (n = 9)	3,3	1,19	0,03 (M)
HMDES10, (n = 10)	5,8	2,12	0,009 (M)
RalDES10, (n = 8)	6,3	3,72	0,02 (M)

15 Los caudales máximo y medio también se muestran en las Figuras 4 y 5.

#### Tiempo de micción

20 El tiempo de micción se prolongó significativamente en ratas tratadas con estrógenos en la fase neonatal. Esto es bien comprensible, porque el caudal de la orina se había reducido. Los tratamientos con HM-101 o raloxifeno no acortaron el tiempo de la micción en ratas no estrogenizadas. En ratas tratadas con estrógenos en la fase neonatal, los tratamientos redujeron el tiempo de micción. Aunque el efecto no alcanzó una significación estadística, el efecto se puede considerar beneficioso.

Tabla 5. Tiempo de micción (TM; el tiempo desde el primer pico de flujo hasta el último); M = prueba U de Mann-Whitney.

Grupo y tratamiento de los animales	TM promedio (s)	DE	Valor P de Co comparado con tratamientos de ratas neoDES y Co, y neoDES comparadas con HMDES10 y RaIDES10
Co, (n = 10)	7,8	2,10	
HMCo1, (n = 10)	6,6	1,75	0,29 (M)
HMCo10, (n = 10)	6,6	2,93	0,20 (M)
RaCo1, (n = 10)	7,4	2,27	0,45 (M)
RaCo10, (n = 10)	7,5	1,62	0,82 (M)
neoDES, (n = 9)	19,1	6,97	0,001 (M)
HMDES10, (n = 10)	13,1	7,16	0,07 (M)
RaIDES10, (n = 8)	13,4	7,03	0,054 (M)

El tiempo de micción también se muestra en la Figura 6.

## 5 Orina residual

La cantidad de orina residual aumentó significativamente en las ratas tratadas con estrógenos en la fase neonatal lo que indica que la vejiga no se había vaciado completamente después de orinar. La orina residual produce un aumento de la frecuencia de micción y también es un factor de riesgo de infecciones del tracto urinario inferior. El tratamiento con fispemifeno (10 mg/kg) redujo la cantidad de orina residual en ratas tratadas con estrógenos en la fase neonatal y en ratas no tratadas. Este resultado es muy prometedor e indica una mayor actividad funcional de la vejiga. El raloxifeno (10 mg/kg) redujo la cantidad de orina residual casi significativamente en ratas no tratadas con estrógenos y de forma significativa en las ratas tratadas con estrógenos en la fase neonatal (Tabla 6).

Tabla 6. Orina residual (OR); M = prueba U de Mann-Whitney.

Grupo y tratamiento de los animales	OR promedio (ml)	DE	Valor P de Co comparado con tratamientos de ratas neoDES y Co, y neoDES comparadas con HMDES10 y RaIDES10
Co, (n = 10)	0,58	0,192	
HMCo10, (n = 10)	0,35	0,182	0,02 (M)
RaCo10, (n = 10)	0,42	0,139	0,07 (M)
neoDES, (n = 9)	1,31	0,620	0,009 (M)
HMDES10, (n = 10)	0,63	0,507	0,04 (M)
RaIDES10, (n = 8)	0,64	0,202	0,02 (M)

15 La orina residual también se muestra en la Figura 7.

## Capacidad de la vejiga

La capacidad de la vejiga se incrementó significativamente en las ratas tratadas con estrógenos en la fase neonatal. Aunque el aumento de la capacidad de la vejiga se puede considerar beneficioso por sí mismo, el aumento en ratas neoDES indica una relajación anormal de los músculos de la pared de la vejiga y, por lo tanto, una lesión de la vejiga (debido a la orina residual y a un flujo lento de la orina). La vejiga trata de compensar la mayor necesidad de volumen en la vejiga. Sin embargo, en tales afecciones, la pared de la vejiga pierde su fuerza. El tratamiento con fispemifeno (10 mg/kg) redujo significativamente la capacidad de la vejiga en ratas tratadas con estrógenos en la fase neonatal y el raloxifeno casi significativamente, indicando que la pared de la vejiga había conservado su fuerza y función normales. Este efecto se puede considerar muy beneficioso. No se observaron efectos en ratas no estrogenizadas (Tabla 7). Esto se esperaba, ya que la vejiga de estos animales no está dañada.

Tabla 7. Capacidad de la vejiga (CV); M = prueba U de Mann-Whitney.

Grupo y tratamiento de los animales	CV promedio (ml)	DE	Valor P de Co comparado con tratamientos de ratas neoDES y Co, y neoDES comparadas con HMDES10 y RaIDES10
Co, (n = 10)	0,88	0,210	
HMCo10, (n = 10)	0,79	0,191	0,41 (M)
RaCo10, (n = 10)	0,81	0,206	0,45 (M)
neoDES, (n = 9)	1,678	0,468	0,001 (M)
HMDES10, (n = 10)	1,21	0,486	0,04 (M)
RaIDES10, (n = 8)	1,22	0,285	0,054 (M)

La capacidad de la vejiga también se ilustra en la Figura 8.

### Discusión y conclusiones

- 5 Los tratamientos con MSREs (fispemifeno o raloxifeno) tenían efectos similares sobre las ratas no tratadas con estrógenos en la fase neonatal. Tenían caudales máximo y medio incrementados. La duración de la micción que consistía en múltiples micciones en las ratas tratadas con estrógenos en la fase neonatal, se acortó, mientras que no se observaron diferencias en las presiones de la vejiga entre los grupos. La cantidad de orina residual se redujo en las ratas tratadas con estrógenos en la fase neonatal y las ratas no tratadas, lo que indica una mejoría de la función de la vejiga, incluso en las ratas no estrogenizadas así como el aumento del caudal. Se sabe que la estrogenización de los roedores aumenta la capacidad de la vejiga. Esto fue evidente también en este estudio. Los tratamientos con estos MSREs disminuyeron la capacidad de la vejiga en ratas tratadas con estrógenos en la fase neonatal. Por ello, los MSREs estudiados tenían una función antiestrogénica sobre la capacidad de la vejiga. La función del rabdoesfínter mejoró en las ratas tratadas con estrógenos en la fase neonatal y en las ratas no tratadas, pero los cambios del
- 10
- 15
- EMG no fueron estadísticamente significativos. El fispemifeno y el raloxifeno anulan las alteraciones relacionadas con los estrógenos en el caudal, el tiempo de micción y la capacidad de la vejiga (el fispemifeno incluso en ratas no estrogenizadas).

## REIVINDICACIONES

1. Uso de un modulador selectivo de los receptores de estrógeno para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de síntomas del tracto urinario inferior, con o sin dolor pélvico en un individuo de sexo masculino, en donde dicho modulador selectivo de los receptores de estrógeno se selecciona a partir de un grupo que consiste en:
- 5 (Z)-2-[3-(4-cloro-1,2-difenil-but-1-enil)fenoxi]etanol,  
 (Z)-2-[2-[4-(4-cloro-1,2-difenil-but-1-enil)fenoxi]etoxi]etanol (fispemifeno),  
 (Z)-{2-[3-(4-cloro-1,2-difenil-but-1-enil)fenoxi]etil}dimetilamina,  
 (E)-3-[4-cloro-1-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-fenil-but-1-enil]-fenol,  
 10 (E)-3-[4-cloro-1-[4-(2-imidazol-1-il-etoxi)fenil]-2-fenil-but-1-enil]-fenol o  
 (Z)-3-[4-cloro-1-[4-(2-imidazol-1-il-etoxi)fenil]-2-fenil-but-1-enil]-fenol,  
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
2. El uso según la reivindicación 1, en el que los síntomas del tracto urinario inferior son disinergia de la vejiga/uretra, disinergia del cuello de la vejiga o síndrome de Hinman.
- 15 3. El uso según la reivindicación 1, en el que los síntomas del tracto urinario inferior son prostatitis no bacteriana, prostatitis por estrés, trigonitis u orquialgia.
4. El uso según la reivindicación 1, en el que los síntomas del tracto urinario inferior son inestabilidad de la vejiga o cistitis intersticial.
- 20 5. El uso según la reivindicación 1, en el que el dolor pélvico está relacionado con prostatitis no bacteriana, prostatitis por estrés, prostatodinia, síndromes uretrales, trigonitis u orquialgia.
6. El uso según la reivindicación 1, en el que el dolor pélvico es cistitis intersticial.
7. El uso según la reivindicación 1, en el que los síntomas del tracto urinario inferior están causados por disinergia uretral del esfínter detrusor.
- 25 8. El uso según la reivindicación 1 o 7, en el que los síntomas del tracto urinario inferior comprenden intermitencia urinaria, flujo urinario disminuido, goteo terminal o vaciado incompleto de la vejiga.
9. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el modulador selectivo de los receptores de estrógeno es fispemifeno.

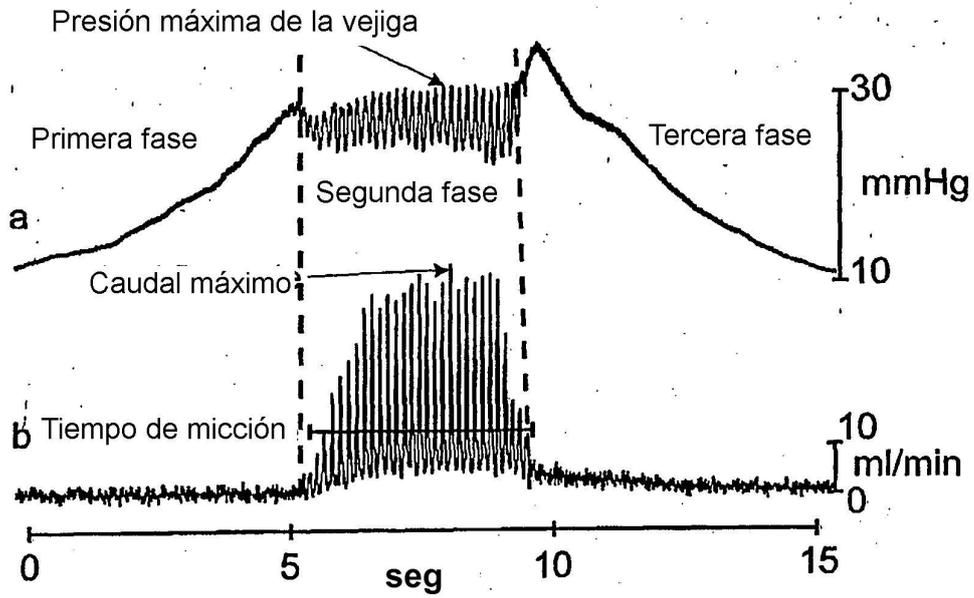


FIG. 1

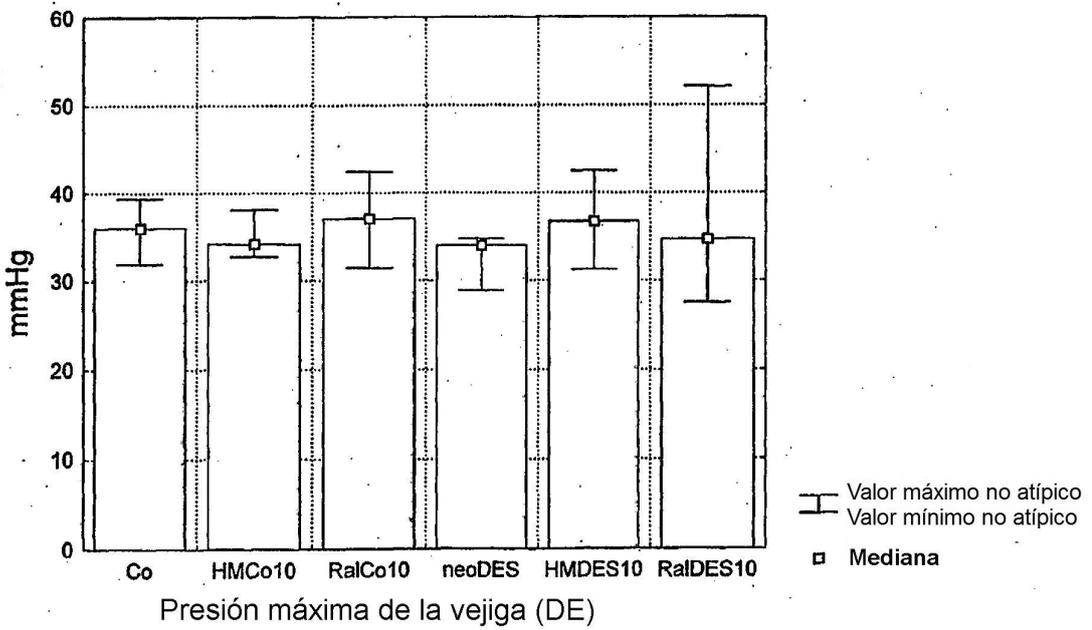


FIG. 2

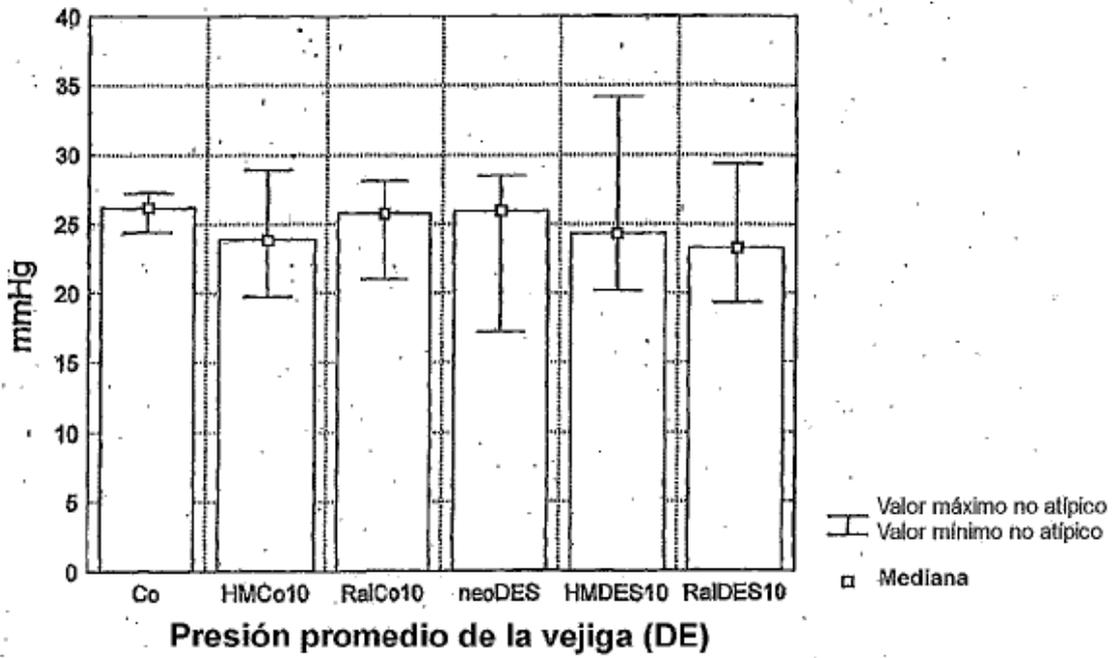


FIG. 3

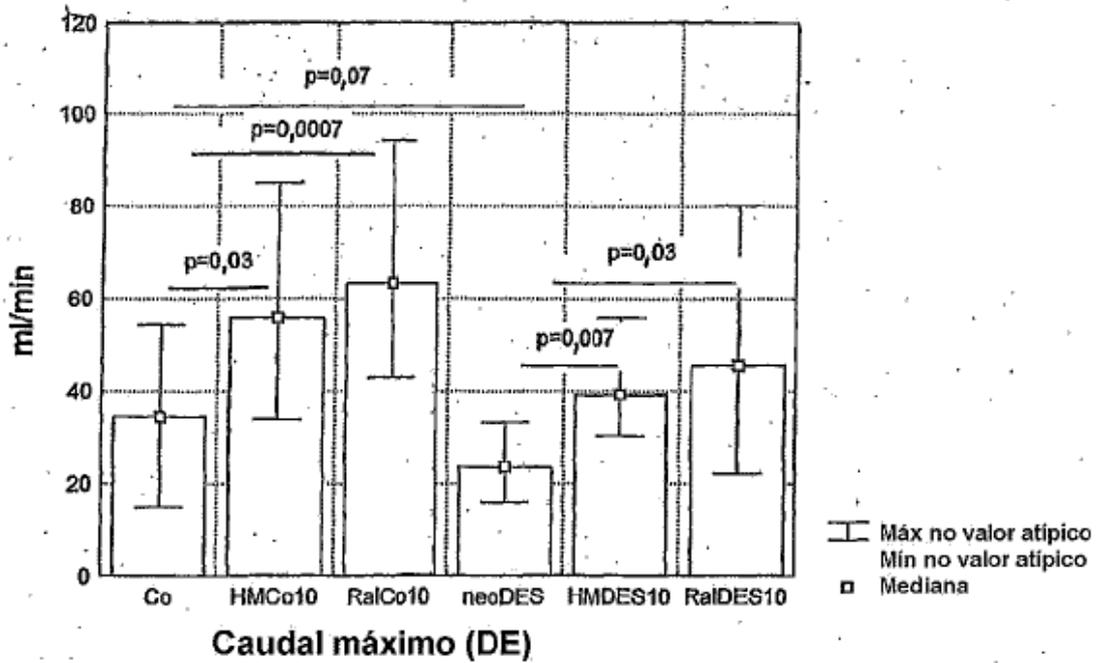


FIG. 4

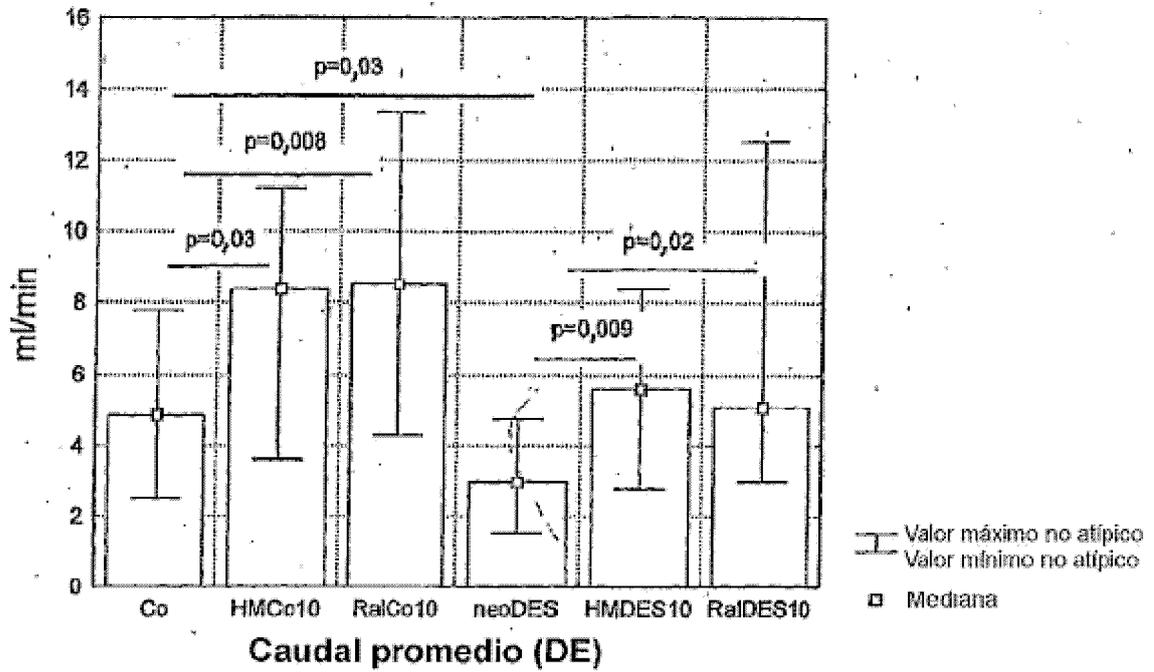


FIG. 5

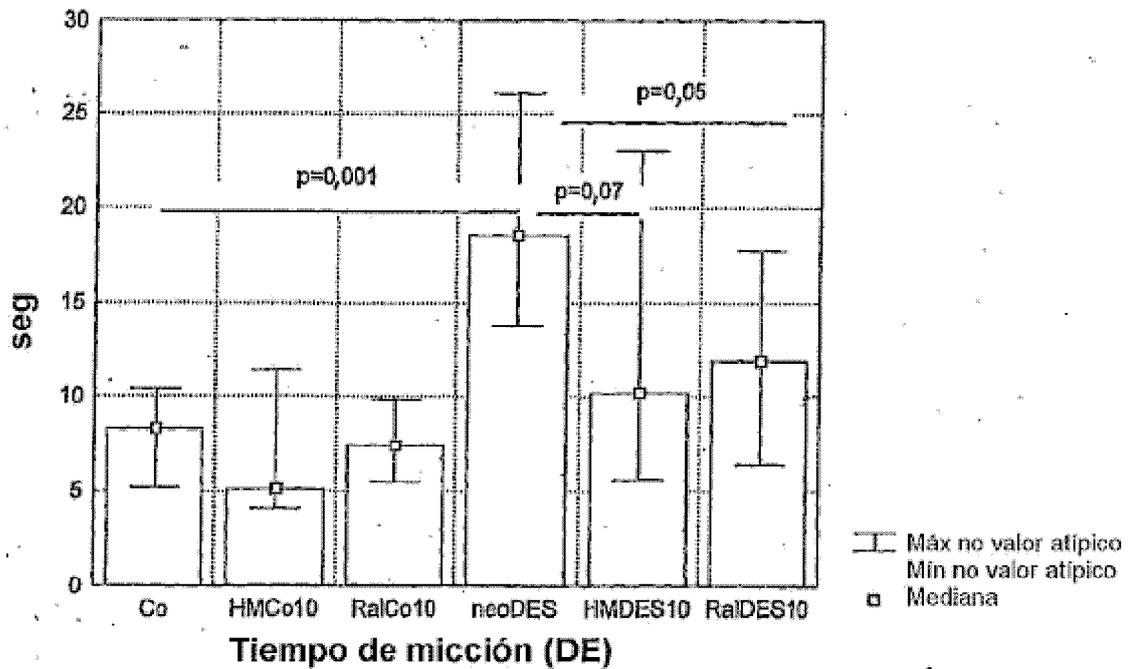


FIG. 6

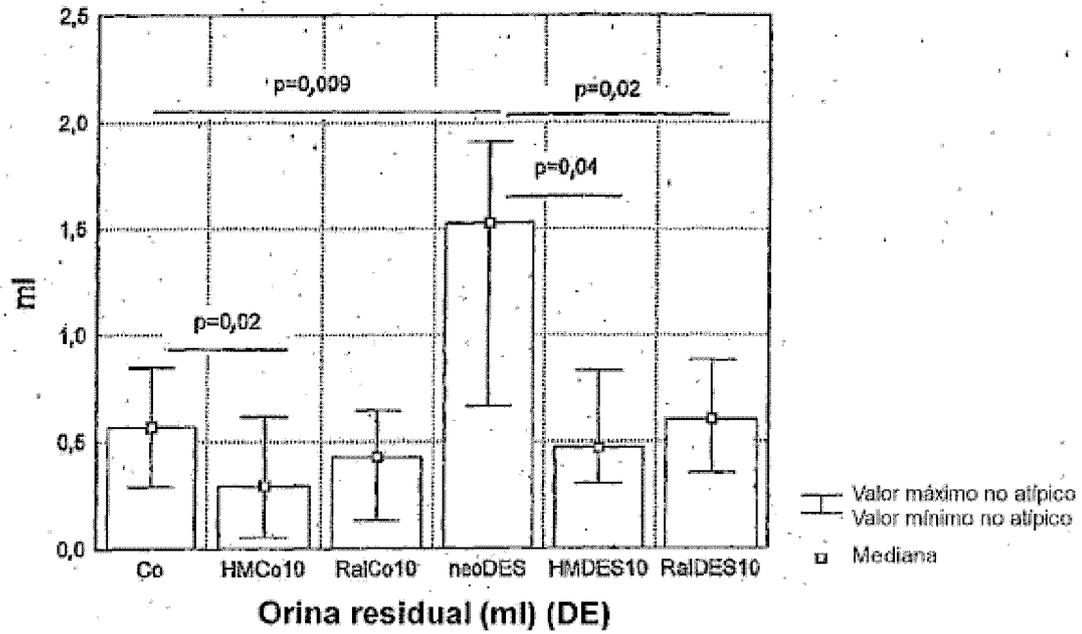


FIG. 7

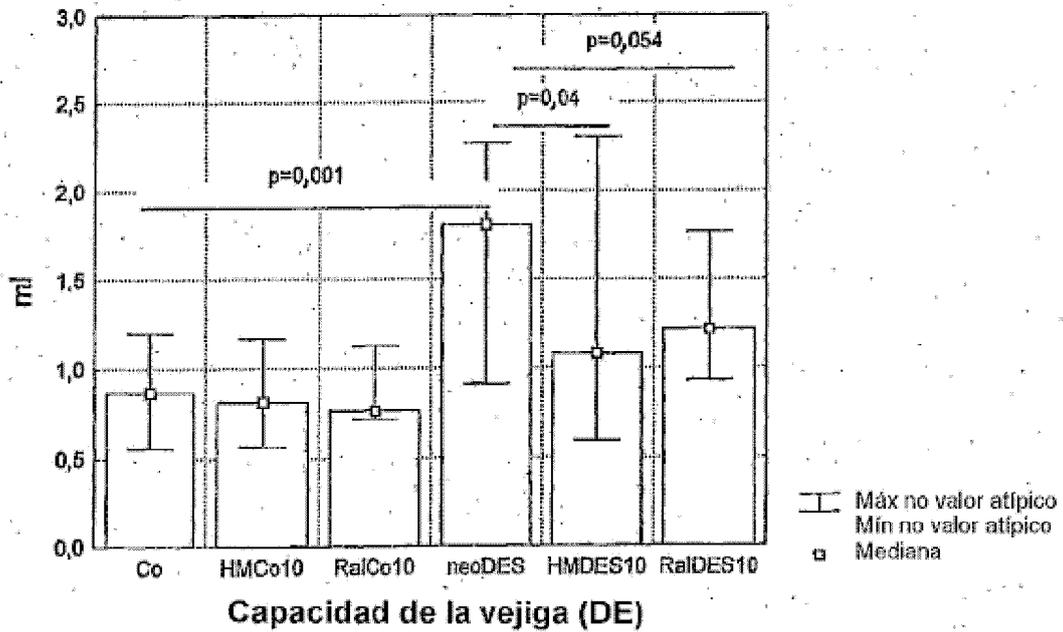


FIG. 8