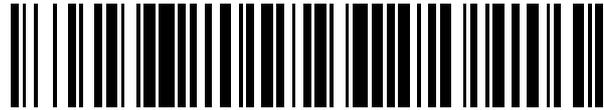


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 515**

51 Int. Cl.:

A61K 31/445 (2006.01)

A61P 13/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2008** **E 08859451 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.10.2014** **EP 2222301**

54 Título: **Método y composición para tratar una afección mediada por un adrenoceptor alfa**

30 Prioridad:

13.12.2007 US 13375

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

26.01.2015

73 Titular/es:

VANDA PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
2200 Pennsylvania Avenue, Suite 300-E
Washington, DC 20037, US

72 Inventor/es:

POLYMEROPOULOS, MIHAEL H.;
BAROLDI, PAOLO y
WOLFGANG, CURT D.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 527 515 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 y composición para tratar una afección mediada por un adrenoceptor alfa

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

- 5 Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente provisional de EE.UU. en tramitación, N° de Serie 61/013.375, presentada el 13 de diciembre de 2007.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo técnico

Esta invención se refiere, en general, al tratamiento de afecciones mediadas por el adrenoceptor alfa-1.

2. Antecedentes

- 10 Afecciones mediadas por adrenoceptores alfa, y más específicamente el adrenoceptor alfa-1, adoptan una diversidad de formas, y son padecidas por un subconjunto sustancial de la población. Adrenoceptores (o receptores adrenérgicos) son una clase de receptores acoplados a proteínas G que son fijados como objetivo por las catecolaminas. Se fijan específicamente y, por lo tanto, son activados por sus ligandos endógenos, adrenalina (epinefrina) y noradrenalina (norepinefrina). Los adrenoceptores alfa fijan norepinefrina con una afinidad mayor que
15 epinefrina. Adrenoceptores alfa-1 se encuentran en tejido de la musculatura lisa, y median en afecciones que incluyen hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, hiperplasia cardíaca, obstrucción uretral, hiperinsulinemia, trastornos de los lípidos, envenenamiento de alcaloides del cornezuelo de centeno, feocromocitoma, enfermedad de Raynaud, y la impotencia masculina. Algunos de los antagonistas conocidos de adrenoceptores alfa-1 incluyen fenoxibenzamina, fentolamina, prazosina, tamsulosina y terazosina. La hiperplasia benigna de la próstata (a la que también se alude como hipertrofia prostática benigna, o BPH) es una afección particularmente común, mediada por el adrenoceptor alfa-1. Esta afección describe un agrandamiento de la glándula prostática que se produce con frecuencia a medida que el hombre envejece. La glándula prostática comprende dos lóbulos encerrados por una capa externa de tejido, y está situada delante del recto y justo por debajo de la vejiga, rodeando a la uretra. Su función principal es la liberación de fluido durante el clímax sexual, la asistencia en la conducción de los
20 espermatozoides a través de la uretra, y ayudando a neutralizar el pH del canal vaginal. (National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse (NKUDIC), Publicación NIH N° 06-3012: Prostate Enlargement: Benign Prostatic Hyperplasia, en <http://kidney.niddk.nih.gov/kudiseases/pubs/prostateenlargement/index.htm#gland> (junio de 2006) (última visita 26 de octubre de 2006)).

- Debido a su proximidad y a la posición con relación a la vejiga y la uretra, el agrandamiento de la glándula prostática
30 puede restringir el flujo de orina a través de la uretra. La capa de tejido que rodea la próstata limita su expansión, provocando que la glándula presione contra la uretra, tendiendo a estrecharla y a sujetarla para cerrarla. Posteriormente, la pared de la vejiga se engrosa y se irrita, y comienza a contraerse incluso cuando contiene sólo pequeñas cantidades de orina (provocando con ello una micción frecuente). Finalmente, la vejiga se debilita y pierde la capacidad de vaciarse por completo. Esto puede conducir a síntomas de un chorro de orina débil o interrumpido,
35 una sensación de incapacidad de vaciar por completo la vejiga, una sensación de retraso o vacilación en el inicio de la micción, una necesidad de orinar con frecuencia, especialmente por la noche, y una sensación de necesidad urgente de orinar. (Id en <http://kidney.niddk.nih.gov/kudiseases/pubs/prostateenlargement/index.htm#common>).

- El tratamiento con fármacos de la BPH se centra en la reducción o prevención de un mayor crecimiento o
40 agrandamiento de la próstata sin cirugía. Seis fármacos se prescriben habitualmente para aliviar los síntomas clínicos asociados con una próstata agrandada, que incluyen finasterida (PROSCAR), dutasterida (AVODART), terazosina (HYTRIN), doxazosina (CARDURA), tamsulosina (FLOMAX) y alfuzosina (UROXATRAL). Finasterida y dutasterida actúan inhibiendo la producción de la hormona DHT (dihidrotestosterona). El Ensayo Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS), apoyado por el Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales (NIDDK), recientemente encontró que la administración de finasterida y doxazosina juntos es más eficaz que el uso
45 de cualquier fármaco solo para aliviar los síntomas de la PBH y evitar un agrandamiento mayor.

- Terazosina, doxazosina, tamsulosina y alfuzosina, todos ellos pertenecientes a la clase de fármacos conocidos como bloqueadores alfa, actúan relajando la musculatura lisa de la próstata y del cuello de la vejiga, lo que resulta en un mejor flujo de la orina y en una obstrucción reducida de la salida de la vejiga. (Id en <http://kidney.niddk.nih.gov/kudiseases/pubs/prostateenlargement/index.htm#treatment>). Prazosin (MINIPRESS), un bloqueador alfa-adrenérgico utilizado para el tratamiento de la hipertensión, también se ha encontrado útil en el tratamiento de BPH mediante el bloqueo de los receptores alfa-1, que controlan la constricción de la próstata y de los uréteres. (MedlinePlus Drug Information: Prazosin (Systemic) en <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/uspdi/202475.html> (página última actualización 13 de octubre 2006) (última visita 26 de octubre de 2006)).
- 10 La solicitud de patente internacional WO2006/039663 describe polimorfismos genéticos en el locus CYP2D6, aumentos correspondientes en la concentración de iloperidona o sus metabolitos y los efectos de tales aumentos en la concentración sobre la duración QT corregida (QTc) con respecto a la línea base. Subramanian y Kalkman (2001) *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 26, 553-560 describe el perfil de unión para un cierto número de receptores para los metabolitos de iloperidona, P88-8991 y P95-12113.

15 SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona compuestos y composiciones para uso en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna (PBH) en un sujeto mamífero macho, incluido un varón humano, mediante la administración interna al sujeto de una cantidad eficaz de ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra curvas de concentración-respuesta a fenilefrina (PE) en ausencia y en presencia de ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxibenzoico en cuatro concentraciones diferentes: (a) 0,1 uM, (b) 0,3 uM, (c) 1 uM, (d) 3 uM. Los puntos cuadrados indican PE antes de la adición de la sustancia de ensayo y los puntos triangulares indican PE después de la adición de la sustancia de ensayo.

- 25 La figura 2 muestra curvas de concentración-respuesta a norepinefrina (NE) en ausencia y en presencia de ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxibenzoico en cuatro concentraciones diferentes: (a) 0,1 uM, (b) 0,3 uM, (c) 1 uM. Los puntos cuadrados indican NE antes de la adición de la sustancia de ensayo y los puntos triangulares indican NE después de la adición de la sustancia de ensayo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

- 30 Como se ha indicado anteriormente, la invención proporciona compuestos para uso en el tratamiento de la BPH. Tales métodos incluyen la administración de una cantidad eficaz de ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxibenzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con uno o más agentes activos adicionales. Estos agentes activos adicionales pueden comprender uno o más antagonistas alfa-adrenérgicos, uno o más inhibidores de la esteroide-5-alfa reductasa, o uno o más antagonistas de adrenoceptores alfa adicionales en combinación con uno o más inhibidores de esteroide-5-alfa reductasa.

- 40 Tal como se utiliza en esta memoria, "cantidad eficaz" significa una cantidad que previene o retrasa la aparición de los signos y síntomas de la afección que esté siendo tratada para, o que elimina o alivia, es decir, disminuye la gravedad o reduce la frecuencia de aparición, de los signos y síntomas de la condición. Además, "tratamiento", "tratando" y "tratar" deberán dar a entender el tratamiento o la prevención, es decir, el tratamiento o la prevención de una afección mediada de los receptores adrenérgicos mediada por un adrenoceptor alfa.

La presente invención contempla el uso de ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxibenzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, así como ésteres, solvatos, hidratos, formas cristalinas y amorfas, y polimorfos de los mismos.

- 45 Ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxibenzoico es un metabolito de iloperidona. Iloperidona se describe en las Patentes de EE.UU. N°s. 5.364.866, 5.658.911 y 6.140.345. En algunos casos, puede ser ventajoso utilizar iloperidona o un metabolito de iloperidona, preferentemente en pacientes con determinados genotipos según se describe, p. ej., en las Publicaciones de Solicitud de Patente Internacional N°s. WO2006039663 y WO2003054226.

Ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxibenzoico tiene la mayor afinidad y es el más potente para adrenoceptores alfa-1 y el receptor 5HT2A de serotonina; tiene ligeramente mayor una afinidad/potencia para el adrenoceptor alfa-1 que para los receptores adrenoceptores alfa-2 y tiene, en todo caso, una muy débil actividad con respecto a los receptores de dopamina, histamina y serotonina (distintos de 5HT2A). El ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxibenzoico parece no cruzar la barrera sangre-cerebro. Específicamente, en estudios DMPK utilizando ratas tratadas con [14C] ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico, ninguno de los animales tenía concentraciones de radiactividad mensurables en el cerebro. Por lo tanto, ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico es particularmente útil en afecciones que no son mediadas, en un grado sustancial, por los receptores en el cerebro.

Un compuesto de acuerdo con la presente invención para uso en el tratamiento de una próstata agrandada, o BPH, incluye la administración a un animal que sufra de una próstata alargada OBPH una cantidad eficaz de ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxibenzoico y sales farmacéuticamente aceptables del mismo pueden administrarse por separado o junto con uno o más antagonistas de adrenoceptores alfa adicionales. En una realización de este tipo, el uno o más antagonistas de adrenoceptores alfa adicionales a ser administrados junto con ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede seleccionarse a partir de: doxazosina, p. ej., CARDURA; prazosina, p. ej., MINIPRESS; terazosina, p. ej., HYTRIN; Rec 15/2739; y tamsulosina, p. ej., FLOMAX. Una realización de este tipo comprende, por ejemplo, una píldora o cápsula que tiene los dos ingredientes farmacéuticos activos, ya sea mezclados juntos o teniendo cada uno de los ingredientes farmacéuticos activos en una parte discreta de la pastilla o cápsula. También se describen metabolitos, profármacos, polimorfos, hidratos, solvatos y sales de los compuestos anteriores que son directa o indirectamente activos pueden, por supuesto, también utilizarse.

Además, ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede co-administrar por separado de o junto con una cantidad eficaz de uno o más antagonistas de alfa-adrenoceptores adicionales, uno o más inhibidores de la esteroide-5-alfa reductasa, o uno o más antagonistas de adrenoceptores alfa adicionales en combinación con uno o más inhibidores de esteroide-5-alfa reductasa. En esta forma de realización, el inhibidor de esteroide-5-alfa reductasa puede ser, por ejemplo, finasterida.

Compuestos administrados de acuerdo con la invención pueden adoptar cualquier número de formas, incluyendo, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, disoluciones orales, disoluciones intravenosas, inyectables intramusculares, inyectables intradermales, supositorios, parches, inhalantes y sprays nasales. De manera similar, compuestos de este tipo se pueden proporcionar en formulaciones de liberación inmediata, formulaciones de liberación prolongada o formulaciones inyectables de larga duración (p. ej., formulaciones de depósito de 28 días). Además, compuestos de acuerdo con la invención para uso en tratamiento pueden incluir administraciones de una vez, dos veces o tres veces al día. Una cantidad eficaz puede ser administrada a un sujeto mamífero (típicamente un ser humano, pero también pueden ser tratados otros mamíferos, p. ej., animales de granja, mascotas y animales de carreras) por un cierto número de vías. Una cantidad eficaz es una cantidad que previene o retrasa la aparición de signos y síntomas de agrandamiento de la próstata, o que elimina o alivia, es decir, disminuye la gravedad o reduce la frecuencia de ocurrencia, de signos y síntomas de agrandamiento de la próstata. Así, p. ej., una cantidad eficaz es una cantidad que previene, invierte o retrasa el agrandamiento de la próstata o que alivia los síntomas clínicos de una próstata agrandada tales como los síntomas enumerados anteriormente.

Una cantidad eficaz puede variar cuantitativamente dependiendo, p. ej., del paciente, la gravedad del trastorno o del síntoma que esté siendo tratado, y de la vía de administración. Dicha dosis puede ser determinada por estudios rutinarios. En general, para la administración sistémica, p. ej., la administración oral, una cantidad eficaz es probable que sea de 1 a 500 mg/día, p. ej., 5 a 100 mg/día, o 0,01 a 10 mg/kg/día, p. ej., de 0,1 a 5 mg/kg/día, o de 0,5 a 1,5 mg/kg/día.

Se entenderá que el protocolo de dosificación será determinado por un médico a la vista de las circunstancias relevantes. Éstas incluyen, por ejemplo, la afección a tratar, la vía de administración elegida, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, y la gravedad de los síntomas del paciente. Los pacientes deben, por supuesto, ser monitorizados para detectar posibles acontecimientos adversos.

Para uso terapéutico o profiláctico, ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxibenzoico o sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administrará normalmente como una composición farmacéutica que comprende, como el (o un) ingrediente activo esencial, al menos uno de tales compuestos en asociación con un vehículo sólido o líquido farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, con excipientes farmacéuticamente aceptables empleando técnicas estándares y convencionales.

Composiciones farmacéuticas útiles en la práctica de esta invención incluyen formas de dosificación adecuadas para administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intradérmica e intravenosa), transdermal, bronquial o nasal. Por lo tanto, si se usa un soporte sólido, la preparación puede ser en comprimidos, dispuesta en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o gránulo, o en la forma de un trocisco o pastilla. El soporte sólido puede contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes de formación de comprimidos, disgregantes, agentes humectantes y similares. El comprimido puede, si se desea, ser recubierto con una película mediante técnicas convencionales. Si se emplea un soporte líquido, la preparación puede estar en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, vehículo estéril para inyección, una suspensión líquida acuosa o no acuosa, o puede ser un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Las preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, agentes humectantes, vehículo no acuoso (incluidos aceites comestibles), conservantes, así como agentes aromatizantes y/o colorantes. Para la administración parenteral, un vehículo normalmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden utilizar disoluciones salinas, disoluciones de glucosa y similares. También se pueden utilizar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear agentes de suspensión convencionales. Conservantes convencionales, agentes tampón y similares también pueden añadirse a las formas de dosificación parenterales. Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar mediante técnicas convencionales apropiadas para la preparación deseada que contiene cantidades apropiadas de iloperidona o un metabolito activo de la misma. Véase, por ejemplo, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 17ª edición, 1985.

En la preparación de composiciones farmacéuticas para uso en la invención, el o los ingredientes activos se mezclarán normalmente con un soporte, o se diluirán mediante un soporte, o se encerrarán dentro de un soporte, que puede estar en forma de una cápsula, saquito, papel, u otro recipiente. Cuando el soporte sirve como diluyente, el mismo puede ser un material sólido, semi-sólido, o líquido que actúa como un vehículo, excipiente o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, la composición puede estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, disoluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blandas y duras, supositorios, disoluciones inyectables estériles y polvos envasados en condiciones estériles.

Algunos ejemplos de excipientes y diluyentes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe, metilcelulosa, hidroxibenzoatos de metilo y propilo, talco, estearato de magnesio, y aceite mineral. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes y/o agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención se pueden formular de manera que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente.

La administración de ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxibenzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, para el tratamiento de BPH o para otras indicaciones puede lograrse mediante el uso de una forma de dosificación farmacéutica de liberación controlada, p. ej., liberación retardada, sostenida o pulsátil. Por "liberación controlada" se quiere dar a entender que la absorción del ingrediente farmacéutico activo (API - siglas en inglés) se retarda, sostiene o se retardada y sostiene con respecto a una forma oral de liberación inmediata para la administración por deglución. Una forma de dosificación de este tipo se describe, p. ej., en la Patente de EE.UU. N° 4.772.475.

Por ejemplo, una formulación de liberación controlada de la invención incluye una en la que: ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxibenzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se disuelve a una tasa de entre 3% y 15% por hora, más preferiblemente entre 4% y 13% por hora, y lo más preferiblemente entre 5% y 7 % por hora en un ensayo de disolución estándar (p. ej., un disolvente acuoso a (1) pH 4,5, (2) pH 6,8 o (3) HCl 0,1N, a 37 C), proporcionando con ello una dosificación lenta, sustancialmente constante de 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxibenzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a lo largo de un período de entre 16 y 24 horas. En otra realización, ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxibenzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se libera en un perfil pulsátil, p. ej., para liberar aproximadamente 25% del fármaco poco después de la administración y aproximadamente 25% del fármaco en más o menos 2 horas, 4 horas, y 6 horas post-administración, o para liberar

aproximadamente 50% del fármaco poco después de la administración y aproximadamente 25% del fármaco en más o menos 2 horas y 4 horas post-administración o para liberar aproximadamente 50% del fármaco poco después de la administración y aproximadamente 25% del fármaco en más o menos 4 horas y 6 horas post-administración.

5 Las formas de dosificación de liberación controlada de la presente invención pueden emplear un cierto número de tecnologías de liberación controlada para la administración oral. Por ejemplo, Lalla y Bhat describen un método de revestimiento de gránulos de DCP con el vasodilatador dinitrato de isosorbida para retardar su liberación. Un método de este tipo para preparar una composición farmacéutica de la presente invención en forma de liberación controlada comprende pulverizar primero gránulos de DCP con un jarabe de azúcar y clasificar los gránulos revestidos para
10 seleccionar los que tengan diámetros entre 500 y 600 µm. A continuación, un revestimiento de ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo ("ingrediente farmacéutico activo" o "API") se pulveriza sobre las superficies de los gránulos y los gránulos se dejaron secar. Una capa de un agente tampón de carácter ácido se puede aplicar por debajo y/o por encima de la capa de fármaco con el fin de mantener un micro-entorno de carácter ácido dentro de la matriz del gránulo. Finalmente, un revestimiento polimérico se aplica a los gránulos revestidos con API. Alternativamente, los
15 gránulos secados pueden ser prensados para formar un comprimido. Véase, J.K. Lalla y Shruti U. Bhat, Controlled-Release Isosorbide Dinitrate Pellets. Parte I: Design and Evaluation of Controlled-Release Capsule Dosage Form, J. Pharm. Sci., 82(12): 1288-1291 (1993); J. K. Lalla y Shruti U. Bhat, Controlled-Release Isosorbide Dinitrate Pellets. Parte II: In Vivo Studies, J. Pharm. Sci., 82(12): 1292-1295 (1993), ambos de los cuales se incorporan aquí como referencia.

20 La Patente de Estados Unidos Nº 5.968.554 expedida a Beiman, et al. enseña una dosificación de liberación controlada multicapa, capaz de suministrar un producto farmacéutico tanto al estómago como al duodeno. De manera similar, la Patente de Estados Unidos Nº 6.312.728, expedida también a Beiman, et al., enseña una dosificación de liberación controlada multicapa, capaz de suministrar un producto farmacéutico tanto al duodeno como al intestino grueso o al colon o al estómago, duodeno e intestino grueso o colon.

25 Un cierto número de dosificaciones y métodos de liberación controlada relacionados han sido descritos por Percel et al. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos Nº 6.627.223 describe una dosificación farmacéutica compuesta de perlas de liberación sostenida en el tiempo (TSR - siglas en inglés) que tienen al menos dos barreras de membrana revestidas, determinando la composición y espesor de las barreras el tiempo de retardo y la duración de la liberación del fármaco. En una realización, una primera barrera de la membrana es un polímero entérico y una segunda
30 membrana es una mezcla de un polímero insoluble en agua y un polímero entérico. Una configuración de este tipo permite uno o más impulsos de un agente terapéutico en un perfil de concentración plasmática en el tiempo.

La Patente de Estados Unidos Nº 6.500.454, también expedida a Percel et al., describe una unidad de dosificación para proporcionar una liberación de tipo circadiano como de propranolol para imitar la necesidad fisiológica dependiente del tiempo para el fármaco. La Patente de Estados Unidos Nº 6.663.888, expedida también a Percel et al., describe una dosificación similar para la liberación de tipo circadiano de un antagonista H2 de histamina.
35

Otros métodos de liberación controlada conocidos en la técnica están dentro del alcance de la presente invención, incluidos, por ejemplo, un revestimiento convencional en bandeja, revestimiento en bandeja perforada, revestimiento en lecho fluido, revestimiento superior por pulverización, revestimiento por pulverización inferior y revestimiento por pulverización tangencial. Véase, p. ej., Atul M. Mehta y David M. Jones, Coated Pellets Under the Microscope, Pharm. Tech., junio de 1985. Diversos excipientes pueden ser incorporados en la forma de dosificación de liberación controlada de la invención. Tales excipientes incluyen, por ejemplo, polímeros Eudragit® (Rohm & Haas),
40 etilcelulosa, polímeros Ethocel® (Dow Chemical Company), citrato de trietilo, hidroxipropil-metilcelulosa (HPMC), polivinilpirrolidona (PVP), azúcares, y agentes tampón de carácter ácido. Generalmente, tales excipientes comprendería la mayor parte de una dosis de liberación controlada.

45 En una realización ilustrativa alternativa, una forma de dosificación de liberación controlada de la invención está diseñada para proporcionar una liberación intermitente o pulsátil del fármaco. En una forma de realización de este tipo, la forma de dosificación puede liberar 2, 3, 4, 5 o incluso 6 partes alícuotas de fármaco durante un período de varias horas, p. ej., 2 - 24 horas, 8 - 24 horas o 16 - 24 horas. Una forma de dosificación de administración pulsátil ilustrativa de la invención libera el fármaco en 3 partes alícuotas, cada una en un "compartimiento" separado, una
50 que libera fármaco principalmente en el duodeno, una segunda que libera fármaco principalmente en el yeyuno, y una tercera que libera fármaco principalmente en el íleon. La cantidad de fármaco liberado en cada una de las partes alícuotas puede ser una fracción igual de la cantidad total, o las cantidades pueden ser diferentes. En realizaciones de liberación pulsátil de esta invención, la elección de agente tampón e ion antagonista puede diferir para las diferentes partes alícuotas, dependiendo, por ejemplo, de dónde se espera en el tracto GI (gastrointestinal) que sea liberada una parte alícuota particular.
55

5 Se han descrito diversas formulaciones y métodos de administración de iloperidona. Por ejemplo, la publicación PCT N° WO 2004/006886 A2 describe una formulación de depósito inyectable que comprende cristales de iloperidona; formulaciones de depósito microencapsuladas de iloperidona y un polímero estrella de polilactida-poliglicolida-glucosa se describen en la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. N° 20030091645; y métodos para la administración de iloperidona dirigidos hacia, entre otras cosas, eliminar o minimizar la prolongación de un intervalo de electrocardiográfico corregido QT (QTc) asociado con concentraciones incrementadas de iloperidona o derivados de iloperidona se describen en la Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. N° 60/614.798, presentada el 30 de septiembre 2004.

10 En otra realización ilustrativa, la invención comprende co-administrar ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico y uno o más antagonistas de adrenoceptores alfa adicionales, uno o más inhibidores de esteroide-5-alfa reductasa, o una combinación de uno o más antagonistas de adrenoceptores alfa adicionales y uno o más inhibidores de esteroide-5-alfa reductasa en aproximadamente el mismo tiempo o en diferentes intervalos de tiempo, de tal manera que una cantidad eficaz de cada uno se mantiene en el torrente sanguíneo del paciente en las cantidades apropiadas en los momentos apropiados.

15 En una realización relacionada, un kit comprende unidades de dosificación farmacéuticas de un agente solo, p. ej., ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico, y otras unidades de dosificación farmacéutica que comprende un agente diferente o ambos agentes. Un kit de este tipo podría facilitar, p. ej., la administración del antagonista del adrenoceptor alfa para ser tomado a diferentes intervalos de tiempo que el uno o más antagonistas de adrenoceptores alfa adicionales, uno o más inhibidores de esteroide-5-alfa reductasa, o la combinación de uno o más antagonistas de adrenoceptores alfa adicionales y uno o más inhibidores de esteroide-5-alfa reductasa.

20 Cuando se utiliza en tales combinaciones, se espera que la dosis de cada uno de los agentes sea aproximadamente la misma, o menor que una cantidad efectiva de cada uno de ellos solo. Por ejemplo, cada uno de los ingredientes farmacéuticamente activos se puede administrar en dosis que son un 20% a 80% de la dosis en el que cada uno de los ingredientes se administra solo.

25 Los dos (o más) agentes se pueden administrar más o menos simultáneamente, es decir, de forma concomitante (p. ej., en el espacio de 0 a 5 minutos el uno del otro, preferiblemente separados un minuto), o se pueden administrar en diferentes momentos. Por ejemplo, las composiciones se pueden formular en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada una de las dosificaciones los dos ingredientes activos. La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros animales, conteniendo cada una de las unidades una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto profiláctico o terapéutico deseado en el transcurso de un período de tratamiento, en asociación con el soporte farmacéutico requerido.

30 Formas de dosificación unitaria de la invención, ya sea que comprendan ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como el único ingrediente farmacéutico activo o en combinación con otro agente, también se pueden formular en una forma de liberación controlada, p. ej., liberación retardada, sostenida o pulsátil. Con una forma de este tipo, en el caso de combinaciones, ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser liberado en el mismo o en diferentes tasas y tiempos que el otro agente o agentes.

35 En un aspecto relacionado, esta invención comprende un método de fomentar, promocionar o vender una composición farmacéutica que comprende ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende difundir información del compuesto a los posibles pacientes, responsables de los formularios, o médicos u otras personas que prescriban recetas, incluyendo tal información que el ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un antagonista de adrenoceptores alfa 1. Dicha información también puede incluir que el compuesto ha demostrado ser útil en el tratamiento del agrandamiento de la próstata, o BPH. En un aspecto relacionado, la invención comprende un sistema para difundir esta información, comprendiendo este sistema, por ejemplo, un medio de almacenamiento de datos en el que dicha información se almacena, medios para recuperar dicha información a partir del medio de almacenamiento de datos tal como un ordenador, y medios para difundir la información recuperada a las personas relevantes tal como mediante el envío de la información por medios electrónicos o mediante la impresión y la distribución física de copias de la información impresa.

Ejemplos

Todos los experimentos descritos a continuación en esta memoria se llevaron a cabo bajo la supervisión del Dr. Stefano Palea de UROsphere en Toulouse, Francia.

Ejemplo 1.

- 5 El propósito de este ejemplo era evaluar los efectos de la sustancia de ensayo, es decir, ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxibenzoico sobre la contracción inducida por fenilefrina (PE) en el músculo liso prostático de conejos machos.

10 Está bien establecido en la bibliografía que el conejo es un buen modelo para la farmacología del tracto urinario inferior. En particular, se encontró una correlación entre las afinidades para adrenoceptores alfa 1a clonados y los valores de la potencia antagonista (pKb) para varios antagonistas de adrenoceptores alfa 1 en la próstata aislada de conejo (Martin et al., J. Pharmacol. Expr. Ther. 282: 228-35, 1997).

15 En síntesis, tras el sacrificio de animales, preparaciones transversales de la próstata se suspendieron verticalmente en baños de órganos de vidrio de 25 mL bajo una tensión de carga de 1 g y se colocaron en solución de Krebs oxigenada, modificada (NaCl 114 mM, KCl 4,7 mM, CaCl₂ 2,5 mM, KH₂PO₄ 1,2 mM, NaHCO₃ 25 mM, glucosa 11,7 mM (pH 7,4, gasificado con 95% de O₂ y 5% de CO₂ a 37°C). Propranolol (1 µM), desipramina (0,1 µM), desoxicorticosterona (3 µM) y normetanefrina (1 µM) se añadieron a la solución de Krebs-Henseleit con el fin de bloquear beta-adrenoceptores, la captación neuronal y extraneuronal y catecol-O-metil transferasa, respectivamente.

20 Después de 60 min de equilibrado, tiras de músculo liso fueron expuestas a PE 30 µM para medir su viabilidad. Se descartaron tiras que tienen respuestas contráctiles bajas (< 0,5 g). Después de un período de lavado de 30 min, se obtuvo una primera curva de concentración-respuesta (CRC - siglas en inglés) para PE (en el intervalo de 0,1 µM -1 mM) mediante adiciones acumulativas como incrementos de las concentraciones de la unidad semi-logarítmicas. Después, los tejidos se lavaron durante 60 min y se incubaron durante 60 min con la sustancia de ensayo (a cuatro concentraciones diferentes) antes de obtener una segunda CRC de PE (en el intervalo de 0,1 µM -10 mM). Sólo una concentración de la sustancia de ensayo se sometió a ensayo en cada una de las tiras de músculo liso individual.

25 En diferentes tiras, una sola concentración de tamsulosina (0,01 µM) se sometió a ensayo como un compuesto de referencia.

En este experimento, el valor de pKb de alfuzosina era 7,25, un valor similar al valor pKb correspondiente encontrado para el mismo antagonista en adenoma prostático humano aislado obtenido a partir de pacientes de BPH (7,78, Palea et al., NeuroUrol. Urodyn. 19 (Supl.): 431 -33, 2000).

30 Los valores medios de la respuesta contráctil a PE 30 µM no pudieron demostrar una diferencia estadística significativa ($p = 0,0678$ mediante el ensayo de Kruskal-Wallis).

35 El valor de respuesta máxima (Emáx) de las CRCs a PE después de 60 min de incubación (con un disolvente común para ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico o tamsulosina) era significativamente menor que el valor correspondiente obtenido antes de la incubación (137,7% frente a 166,2%; $p = 0,005$). Sin embargo, este no era el caso en presencia de la sustancia de ensayo a 0,1, 0,3 y 1 µM, lo que demuestra que, en el resto de los experimentos, dos CRCs consecutivas a PE en próstata de conejo eran perfectamente reproducibles.

40 Ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxibenzoico antagonizaba, de manera dependiente de la concentración, las contracciones inducidas por PE ($n = 6$ para cada una de las dosis). Véase la Figura 1. Los valores de CE50 -log (pCE50) para PE antes de la incubación del antagonista eran significativamente diferentes de los valores de pCE50 obtenidos en presencia de cada una de las concentraciones de ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxibenzoico o tamsulosina a 0,01 µM. Los valores Emáx no se vieron afectados por la presencia de los dos antagonistas. (CE50 es la concentración requerida para obtener 50% de un efecto biológico).

45 La potencia antagonista (pA₂, es decir, "menos una vez la concentración de antagonista que determina que el agonista duplique su concentración con el fin de obtener el mismo efecto) para ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-

bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxibenzoico, estimada por la gráfica de Schild, era igual a 7,47. La pA2 para tamsulosina, calculada a partir de la relación de dosis de los valores de pCE50, era igual a 10,21, lo cual está de acuerdo con un informe previo en la próstata aislada de conejo (pKb = 9,74; Martin et al., 1997).

5 Sobre la base de los valores de pCE50 similares para PE en presencia de tamsulosina a 0,01 μM (2,65) y ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico a 3 μM (2,35) se estima que, en esta preparación de conejo, tamsulosina es 300 veces más potente que el ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico.

10 Estos resultados demostraron que el ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico es un antagonista funcional de los adrenoceptores alfa 1 activados por PE sobre el músculo liso prostático aislado de conejo. Su potencia (pA2 = 7,47) es aproximadamente igual (Martin et al., 1997) a las potencias mostradas por antagonistas de adrenoceptores alfa 1 en el mercado para el tratamiento de BPH, p. ej., alfuzosina, doxazosina y terazosina.

Ejemplo 2.

15 El propósito de este experimento era evaluar los efectos del ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico sobre la contracción inducida por norepinefrina (NE) en el adenoma de próstata obtenida de pacientes afectados por hiperplasia prostática benigna (BPH).

El protocolo experimental utilizado en este ejemplo es similar al descrito en un documento anterior para medir la potencia antagonista de tamsulosina (Noble et al., Br. J. Pharmacol. 120: 231-38, 1997).

20 En síntesis, adenoma prostático humano se obtuvo de 6 pacientes (edad media 71 ± 5 años) sometidos a adenomectomía transvesical de la próstata debido a una BPH. Tiras de próstata se montaron en baños de órganos de vidrio que contenían una solución de Krebs-Henseleit modificada (NaCl 114 mM, KCl 4,7 mM, CaCl₂ 2,5 mM, KH₂PO₄ 1,2 mM, NaHCO₃ 25 mM, glucosa 11,7 mM, ácido ascórbico 1,1 mM (pH 7,4, gasificado con 95% de O₂ y 5% de CO₂ a 37°C) bajo una tensión de 1.5 g. Después de 60 min de equilibrado, las tiras fueron expuestas a NE 30 μM para medir su viabilidad. Se descartaron las tiras que tenían una respuesta contráctil $< 0,3$ g.

25 Después de lavado y de 60 min de re-equilibrado para restablecer la tensión de línea base, se construyó una primera curva de concentración-respuesta acumulativa a la NE (en el intervalo de 0,1 μM -1 mM) fue construido hasta que se alcanzó una meseta de contracción. Después de 60 min de lavado para restablecer la tensión de la línea de base, la sustancia de ensayo, ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico, a 0,1, 0,3 y 1 μM , o la sustancia de referencia (tamsulosina) a 0,01 μM para las dos sustancias se incubaron durante 60 min, y luego se construyó una segunda CRC a NE. Sólo una concentración de antagonista se sometió a ensayo en una sola tira. Se obtuvieron controles incubando tiras durante 60 min con el disolvente común (DMSO) para el ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico y tamsulosina. La cantidad de DMSO en los baños de órganos era igual a 0,1%.

30

35 Valores medios de la respuesta contráctil a NE 30 μM no pudieron demostrar una diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$ mediante ANOVA de una sola vía).

El valor pCE50 de la segunda CRC a NE era significativamente menor ($4,72 \pm 0,088$) que el valor correspondiente obtenido en la primera CRC ($5,17 \pm 0,088$; $p < 0,001$).

40 La incubación con ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico inducía un desplazamiento dependiente de la concentración en la pCE50 de la segunda CRC a NE, indicando una actividad antagonista, pero ningún efecto en los valores de Emáx. Los valores pCE50 de NE eran $4,15 \pm 0,11$ ($n = 8$), $3,69 \pm 0,24$ ($n = 8$) y $3,26 \pm 0,08$ ($n = 9$) en presencia de la sustancia de ensayo a 0,1, 0,3, y 1 μM , respectivamente. Véase, la Figura 2. Las relaciones de dosis obtenidas fueron corregidas mediante la relación de dosis obtenida en el grupo tratado con el disolvente. La pA2 para ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico, estimada por la gráfica de Schild era igual a 7.50.

45 La incubación con tamsulosina 0,01 μM también indujo un desplazamiento de la segunda CRC a NE, indicando una actividad antagonista, pero ningún efecto sobre el valor de Emáx. En presencia de tamsulosina, la pCE50 de NE era $2,96 \pm 0,20$ ($n = 8$).

Después de la incubación con el disolvente (DMSO al 0,1%) se observó un desplazamiento de la segunda CRC a NE. Este resultado era inesperado, ya que se informó previamente que NE no inducía la desensibilización de los adrenoceptores alfa 1 en adenoma prostático humano aislado (Bagot et al., 2005). La única explicación que se puede avanzar de este resultado es un efecto inhibitorio de 60 min de incubación con DMSO al 0,1%.

5 La pA2 de ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico (7,50) está de acuerdo con el valor encontrado previamente en la próstata aislada de conejo. La potencia funcional del ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico también es bastante similar a los valores obtenidos pCI50 obtenidos en estudios de unión utilizando el adrenoceptor alfa 1 de rata o el adrenoceptor alfa 1D humano clonado (pCI50 = 7.94 y 7.75, respectivamente; datos comunicados por el Dr. Baroldi, Vanda Pharmaceuticals).

Es importante destacar que, se reconoce que el bloqueo de adrenoceptores tanto alfa 1A como alfa 1D es necesario para un efecto clínico óptimo en pacientes con BPH (Andersson KE, World J. Urol. 19: 390-96, 2002).

15 La comparación entre las potencias antagonistas de ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico y tamsulosina demuestra que el ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico es aproximadamente 100 veces menos potente que la tamsulosina en los adrenoceptores alfa 1 humanos expresados en el adenoma prostático.

20 Este ejemplo demuestra que el ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico es un antagonista funcional de los adrenoceptores alfa 1 activados por NE en el adenoma humano aislado de pacientes de BPH. Su potencia es aproximadamente igual a potencias publicadas para algunos antagonistas de adrenoceptores alfa 1 ampliamente utilizados en los Estados Unidos para el tratamiento de la BPH, p. ej., alfuzosina, doxazosina y terazosina.

Ejemplo 3

25 Se realizó un experimento para evaluar el efecto del ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico en un incremento, inducido por PE, de la presión intra-uretral (UP - siglas en inglés) en ratas anestesiadas. En síntesis, los catéteres se insertaron en la vena femoral de ratas machos anestesiadas para la administración de fármacos y en la uretra a través de la pared de la vejiga para medir la presión uretral (UP). La sustancia de ensayo, o tamsulosina, se administró 5 minutos antes de la administración de la primera dosis de PE. Las diferentes dosis de PE (entre 3 y 300 ug/kg en los controles y de hasta 3.000 ug/kg en animales tratados) se administraron por vía intravenosa bajo un volumen de 1 mL/kg como un bolo con un intervalo de 3 minutos entre cada una de las dosis.

Se utilizaron tres dosis de la sustancia de ensayo: 10, 33,3 y 100 ug/kg; una dosis de tamsulosina: 10 ug/kg; un grupo control (DMSO al 1%).

35 En presencia de la sustancia de ensayo, la curva de dosis-respuesta de PE se desplazó a la derecha de un modo dependiente de la dosis. Sustancia de ensayo a 10 ug/kg i.v. mostró un efecto inhibitorio estadísticamente significativo sobre la UP delta (por encima de la línea base) inducida mediante 100 ug/kg de PE. Sustancia de ensayo a 33,3 ug/kg i.v. mostró un efecto inhibitorio estadísticamente significativo sobre la UP delta (por encima de la línea base) inducido por 30-100 y 150 ug/kg de PE. Sustancia de ensayo a 100 ug/kg i.v., y tamsulosina a 10 ug/kg, producían una disminución estadísticamente significativa del efecto agonista en el intervalo de dosis entre 10 y 300 ug/kg. Por lo tanto, en este estudio, por vía intravenosa, ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico es aproximadamente 10 veces menos potente que tamsulosina en ratas anestesiadas. Se ha demostrado previamente que alfuzosina (UroXatral®), uno de los fármacos más prescritos para el tratamiento de la BPH, era 10 veces menos potente que la tamsulosina (i.v.) en la disminución de la presión uretral basal en ratas conscientes (Martin et al, J. Pharmacol. Exper. Ther. 282: 228-35, 1997).

Ejemplo 4

45 Se realizó un experimento para evaluar el efecto antagonista del ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico en el aumento, inducido por PE, de la presión intrauretral (UP) y la presión sanguínea arterial (BP - siglas en inglés) en ratas anestesiadas. La administración oral de ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico o tamsulosina no tuvo efecto alguno sobre la UP basal medida 25 o 45 minutos más tarde. Sin embargo, tanto el ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-

5 piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico como tamsulosina disminuían significativamente los niveles basales de BP, 25 y 45 minutos después de la administración. Ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico a razón de 0,5 mg/kg p.o. era ineficaz en el incremento inducido por PE de la UP basal, mientras que tenía un ligero efecto a 1,5 y 4,5 mg/kg. Las dosis de PE que aumentan la UP o BP de la línea base en 10, 25, 50, 75 y 100% sugieren que, para el ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico, la dosis de 1,5 mg/kg p.o. es más activa que una a 4,5 mg/kg. De hecho, el valor UP 100% a 45 min alcanzó el nivel de significación estadística en presencia de ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico a 1,5 mg/kg, pero no a 4,5 mg/kg. En este momento, el efecto sobre BP también era significativo desde BP10% a BP100% en presencia de ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico a 1,5 mg/kg, mientras que no se observó efecto alguno a 4,5 mg/kg. Estos resultados también conducen a la conclusión, en base a los efectos equipotentes de 1,5 mg/kg de ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico a los 45 min post-administración y 0,3 mg/kg de tamsulosina, que el ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico es aproximadamente 5 veces menos potente que la tamsulosina por vía oral, tanto en UP como en BP. Para fines comparativos, silodosina administrada por vía intraduodenal era 2,8 veces menos potente que tamsulosina en UP en un modelo experimental similar en ratas (Akiyama et al., Pharmacol. Exp. Ther. 291: 81 -91, 1999).

20 En otro experimento, se evaluó el efecto de un tratamiento durante 1 semana con ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico, tamsulosina y un vehículo común sobre la disfunción de la vejiga en ratas, inducida por obstrucción de la salida de la vejiga. Aunque se reseña que tamsulosina ha demostrado ser positiva en el modelo empleado, en este experimento, la tamsulosina era completamente ineficaz en los parámetros cistométricos. Ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico también carecía de efecto significativo en todos los parámetros cistométricos, pero disminuía significativamente la amplitud de contracciones inestables. Sin embargo, este último efecto se observó exclusivamente en la dosis más baja sometida a ensayo (1 mg/kg/día). Tamsulosina y ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico estaban ambos desprovistos de efecto sobre la hipertrofia vesical secundaria a la obstrucción de la salida.

25 La anterior descripción de diversos aspectos de la invención se ha presentado con fines de ilustración y descripción.

REIVINDICACIONES

1. Ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del agrandamiento de la próstata en un mamífero macho.
- 5 2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1 para el uso según se define en la reivindicación 1 en una composición farmacéutica en calidad del ingrediente activo esencial, en asociación con un soporte sólido o líquido, farmacéuticamente aceptable.
3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1 para el uso según se define en la reivindicación 1 en una forma de dosificación unitaria como el único ingrediente farmacéutico activo en una forma de liberación controlada.
- 10 4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1 para el uso según se define en la reivindicación 1, en donde el agrandamiento de la próstata es hiperplasia prostática benigna.
5. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para el uso según se define en la reivindicación 1, en donde el mamífero es un ser humano.
- 15 6. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 ó 5 para el uso según se define en la reivindicación 1, en donde el mamífero es tratado también con uno o más antagonistas de adrenoceptores alfa adicionales.
7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 6 para el uso según se define en la reivindicación 1, en donde el uno o más antagonistas de adrenoceptores alfa adicionales se seleccionan de doxazosina, prazosina, terazosina, Rec 15/2739 y tamsulosina.
- 20 8. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, 4 ó 5 para el uso según se define en la reivindicación 1, en donde el mamífero es tratado también con un segundo agente seleccionado de: uno o más antagonistas de adrenoceptores alfa adicionales; uno o más inhibidores de esteroide-5-alfa reductasa; o uno o más antagonistas de adrenoceptores alfa adicionales en combinación con uno o más inhibidores de esteroide-5-alfa reductasa.
- 25 9. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, 4 ó 5 para el uso según se define en la reivindicación 1, en donde el mamífero es tratado también con finasterida.
10. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 para el uso según se define en la reivindicación 1, en donde el compuesto está en una forma de dosificación farmacéutica de liberación controlada.
- 30 11. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 para el uso según se define en la reivindicación 1, en donde la administración al animal es de 1 a 500 mg/día.
12. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 11 para el uso según se define en la reivindicación 1, en donde la cantidad administrada al animal es de 5 a 100 mg/día.
- 35 13. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 11 para el uso según se define en la reivindicación 1, en donde la cantidad administrada al animal es de 0,01 a 10 mg/kg/día.
14. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 11 para el uso según se define en la reivindicación 1, en donde la cantidad administrada al animal es de 0,5 a 1,5 mg/kg/día.

Figura 1: Curvas de Concentración-Respuesta a Fenilefrina en Ausencia y Presencia de Sustancia de Ensayo

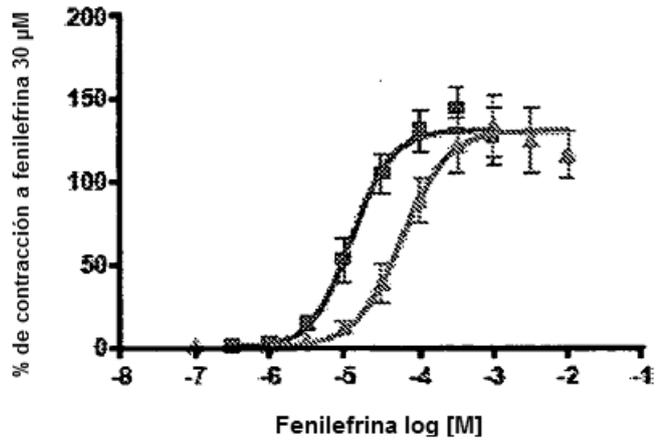


Fig. 1a

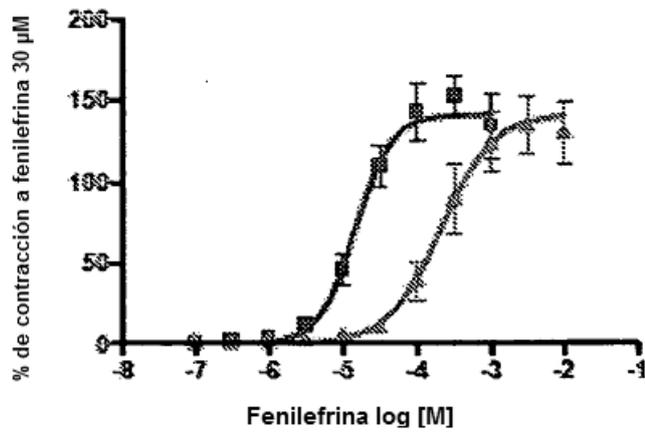


Fig. 1b

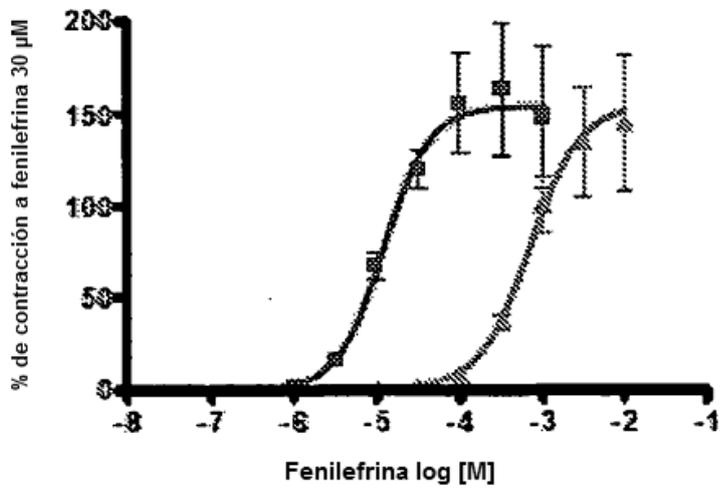


Fig 1c

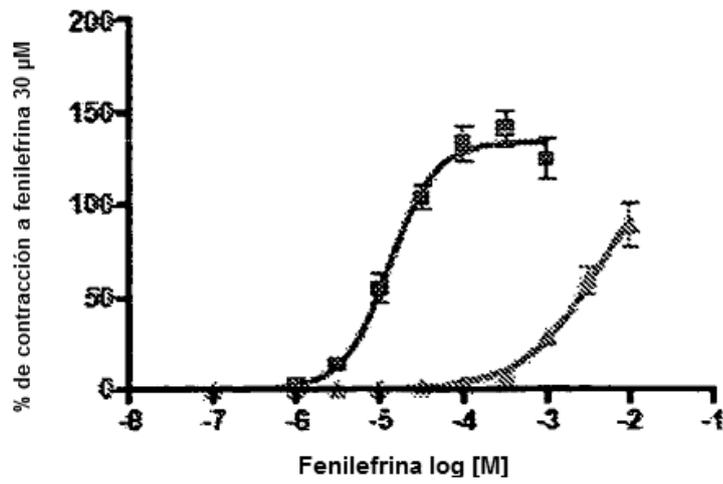


Fig. 1d

Figura 2: Curvas de Concentración-Respuesta a Norepinefrina en Ausencia y Presencia de Sustancia de Ensayo

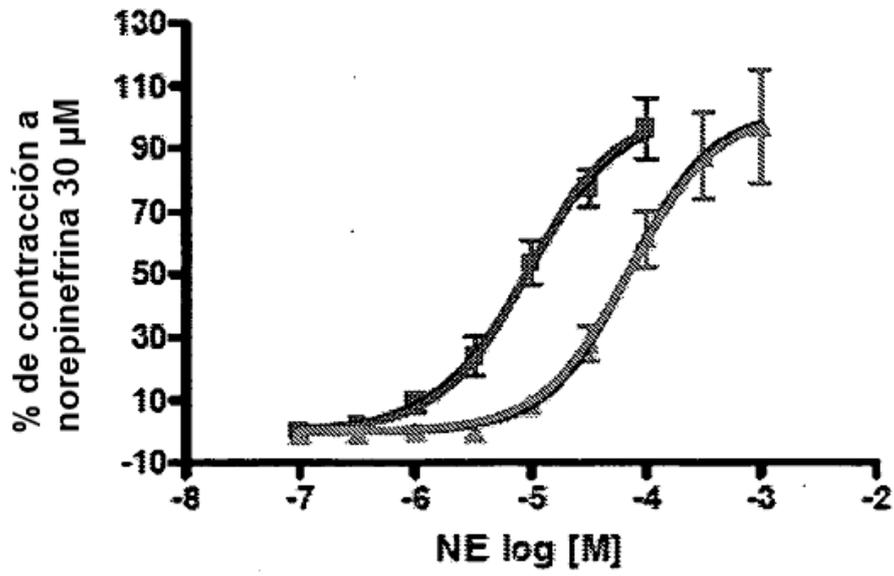


Fig 2a

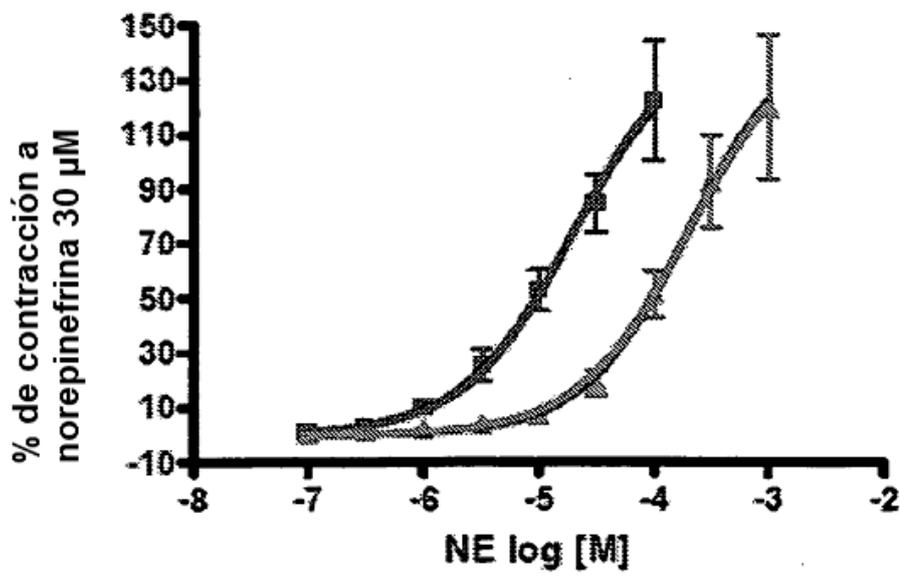


Fig 2b

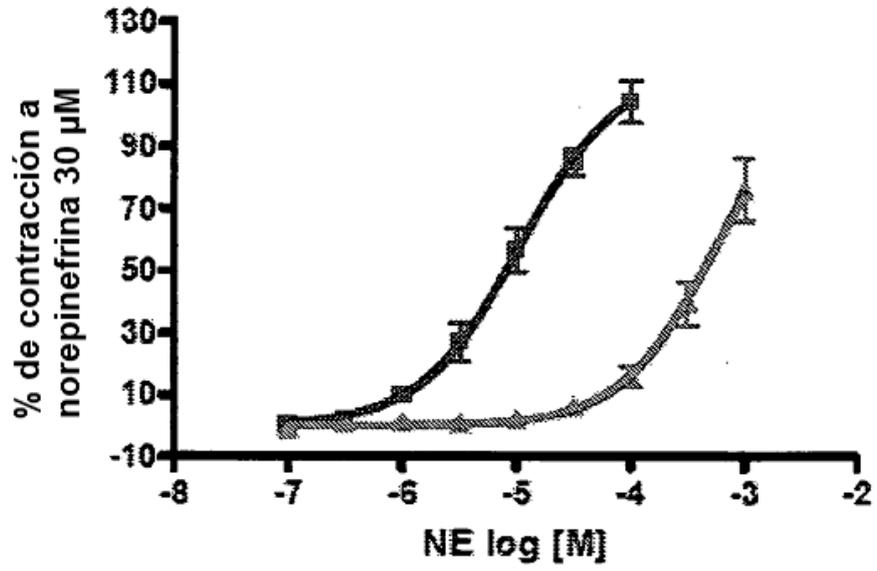


Fig 2c