

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 827**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4465 (2006.01)

A61P 13/02 (2006.01)

C07D 211/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.05.2013 PCT/JP2013/063409**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.11.2013 WO13172339**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2013 E 13790782 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016 EP 2851073**

54 Título: **Agente profiláctico y/o agente terapéutico para incontinencia urinaria de esfuerzo**

30 Prioridad:

15.05.2012 JP 2012111843

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

18.05.2017

73 Titular/es:

**TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-27, Kandanishiki-cho
Chiyoda-ku, Tokyo 101-8444, JP**

72 Inventor/es:

**NANRI, MASATO y
SAKAKIBARA, FUKUMITSU**

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

ES 2 612 827 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

AGENTE PROFILÁCTICO Y/O AGENTE TERAPÉUTICO PARA INCONTINENCIA URINARIA DE ESFUERZO

Ámbito Técnico

5 [0001]

Referencia Cruzada a Solicitudes Relacionadas

Esta solicitud reivindica prioridad de la Solicitud de Patente Japonesa No. 2012-111843, presentada el 15 de Mayo de 2012, el contenido completo de la cual se incorpora aquí por referencia. La presente invención se refiere a un compuesto de piperidina que tiene un efecto profiláctico y/o terapéutico superior contra incontinencia urinaria de esfuerzo. La presente invención se refiere particularmente a difenilpropoxiacetato de 4-piperidilo o una sal del mismo.

Estado de la Técnica

[0002]

La incontinencia urinaria se clasifica como incontinencia urinaria de urgencia, incontinencia urinaria de esfuerzo, incontinencia urinaria de desbordamiento, incontinencia urinaria funcional, e incontinencia urinaria mixta. A pesar de que múltiples tipos de incontinencias urinarias están involucrados en incontinencia urinaria mixta, muchos de los casos son una combinación de incontinencia urinaria de urgencia e incontinencia urinaria de esfuerzo.

[0003]

La incontinencia urinaria de esfuerzo es la pérdida de orina sin necesidad de evacuar, debido a una tensión abrupta en una región alrededor de la vejiga/uretra en respuesta a una acción que aumenta la presión abdominal (por ejemplo, toser, estornudar, deportes, o levantar algo pesado). Los pacientes con incontinencia urinaria de esfuerzo tienen una disfunción del esfínter uretral y/o músculos del suelo pélvico frágiles, lo que resulta en la relajación de la uretra cuando la presión abdominal aumenta, o en la incapacidad de contraer la uretra con la misma fuerza que la tensión aplicada sobre el interior de la vejiga. Como resultado, se aplica una presión abdominal alta y el aumento de la presión intravesical se hace mayor que el aumento en la presión uretral, lo que causa la pérdida de orina (Documento No Patente 1).

[0004]

Difenilpropoxiacetato de 4-piperidilo se conoce como un metabolito expresado en respuesta a la administración de propiverina a una rata (Documento No Patente 2). También se reporta que difenilpropoxiacetato de 4-piperidilo se produce en el cuerpo humano como un metabolito, aunque la cantidad es muy pequeña (Documento No Patente 3).

[0005]

Además, el Documento de Patente 1, el objeto del cual es proporcionar un compuesto que tiene una función farmacéutica superior que el 1-metil-4-piperidil éster de ácido O-propil bencílico • clorhidrato (propiverina), divulga que el difenilpropoxiacetato de 4-piperidilo tiene una función antiespasmódica sobre la vejiga y por tanto es útil como un agente terapéutico para polaquiuria, nocturia, o similares causados por una disfunción neuronal colinérgica del detrusor.

[0006]

Propiverina (éster de ácido α,α -difenil- α -n-propoxi acético 1-metil-4-piperidilo) es un agente terapéutico que tiene un efecto anticolinérgico y es capaz de tratar eficazmente hiperactividad del detrusor. Por lo tanto, la propiverina es eficaz para polaquiuria, nocturia, enuresis o similares (Documento de Patente 2).

40 [0007]

Una guía para la incontinencia urinaria en los ancianos, que se puede descargar desde la página web de National Center for Geriatrics and Gerontology (Centro Nacional para Geriátrica y Gerontología), expone que el clorhidrato de propiverina tiene actividad inhibidora directa de la constricción sobre el detrusor de la vejiga, y que un agente terapéutico que contiene clorhidrato de propiverina que tiene un efecto anticolinérgico es eficaz para incontinencia urinaria de urgencia acompañado de contracción no inhibida del músculo detrusor. Por otra parte, la guía divulga un estimulante α -simpático como un agente terapéutico para incontinencia urinaria de esfuerzo causada por la disfunción del esfínter uretral, y no divulga en ninguna parte un agente anticolinérgico. La guía también expone que la farmacoterapia no es apropiada para la terapia principal de incontinencia urinaria de esfuerzo.

[0008]

50 Tal y como descrito anteriormente, la incontinencia urinaria de urgencia y la incontinencia urinaria de esfuerzo difieren completamente entre sí en términos de mecanismo de la enfermedad. Por lo tanto, estas enfermedades se tratan con diferentes agentes terapéuticos que tienen diferentes mecanismos de acción.

[0009]

En consecuencia, aunque se sabe que el difenilpropoxiacetato de 4-piperidilo es eficaz como un agente terapéutico para polaquiuria y nocturia, las cuales son tratables con un agente anticolinérgico, no se ha sugerido su efecto sobre la incontinencia urinaria de esfuerzo.

- 5 Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol (2006) 374:87-97 se refiere a propiverina y metabolitos de la misma, y en particular sus diferencias en la unión a receptores muscarínicos y en modelos funcionales de contracción del detrusor.

Acta Urol. Jpn. 44: 65-69, 1998 se refiere al efecto clínico de propiverina en pacientes con incontinencia de urgencia o de esfuerzo.

10 Listado de Referencias

Literatura de Patentes

[0010]

Documento de Patente 1: JPS62-039567A

Documento de Patente 2: JPS55-055117A

15 Documentos No Patente

[0011]

Documento No Patente 1: World J Urol (1997)15, 268-274

Documento No Patente 2: J Chromatogr (1987)420, 43-52

Documento No Patente 3: European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics (1988)13(2), 81-90

20

Resumen de la invención

Problema técnico

[0012]

- 25 Un objeto de la presente invención es proporcionar un agente profiláctico y/o un agente terapéutico superiores para incontinencia urinaria de esfuerzo.

Solución al problema

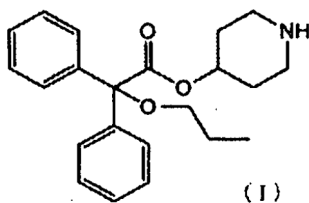
[0013]

- 30 Los inventores de la presente invención llevaron a cabo extensas investigaciones para lograr el objeto anterior, y encontraron que difenilpropoxiacetato de 4-piperidilo (en adelante también puede ser referido como "el compuesto de la presente invención") representado por Fórmula (1) o una sal del mismo tiene un efecto terapéutico superior sobre incontinencia urinaria de esfuerzo. Con este hallazgo, los inventores completaron la presente invención.

[0014]

Específicamente, la presente invención proporciona difenilpropoxiacetato de 4-piperidilo representado por Fórmula (1),

- 35 [Quím. 1]



o una sal del mismo para uso en la prevención o el tratamiento de incontinencia urinaria de esfuerzo.

Efectos Beneficiosos de la Invención

[0021]

El compuesto de la presente invención o una sal del mismo es útil como un agente profiláctico y/o un agente terapéutico para incontinencia urinaria de esfuerzo.

Breve Descripción de las Figuras

- 5 La Fig. 1 muestra los resultados de un ensayo para medir la presión intravesical cuando se produjo una pérdida urinaria (presión del punto de pérdida; PPP) de una rata. Los resultados muestran que la PPP fue $24,6 \pm 0,6$ cmH₂O para solución salina fisiológica, $31,1 \pm 2,3$ cmH₂O para el compuesto de la presente invención, y $24,9 \pm 1,9$ cmH₂O para propiverina.
- 10 Descripción de Realizaciones
- [0023]
- El difenilpropoxiacetato de 4-piperidilo o una sal del mismo de la presente invención se conoce como un metabolito que se encuentra cuando se administra propiverina a rata o humano. Se divulga un procedimiento de producción típico para esto, por ejemplo, en el Documento de Patente 1.
- 15 [0024]
- El compuesto de la presente invención obtenido de la forma anterior es capaz de formar una sal, en particular, una sal farmacéuticamente aceptable, a través de un método conocido.
- [0025]
- 20 El compuesto de la presente invención o una sal del mismo se puede aislar y purificar empleando medios de separación y purificación conocidos, tales como condensación, extracción con disolvente, filtración, recristalización, y diversos tipos de cromatografía.
- [0026]
- 25 El éster de ácido α,α -difenil- α -n-propoxi acético 1-metil-4-piperidilo divulgado en el Documento de Patente 2 difiere del compuesto de la presente invención en que un grupo metilo está enlazado al átomo de nitrógeno de piperidina, y en que su efecto es "para aumentar la capacidad de la vejiga después de operaciones sobre la vejiga y próstata, para reducir la presión intravesical debido a la micción (miktion) en el caso de vejiga hipertónica y para reducir tenesmo vesical doloroso de génesis variable, así como para el tratamiento de polaquiuria, nocturia y enuresis nocturna". Los Ejemplos en el Documento de Patente 1 divulgan que el éster de ácido α,α -difenil- α -n-propoxi acético 1-metil-4-piperidilo es eficaz para un aumento de la capacidad de la vejiga y para reducir la frecuencia de micción, y particularmente eficaz para nocturia. También se reporta que propiverina (éster de ácido α,α -difenil- α -n-propoxi acético 1-metil-4-piperidilo) es útil para el tratamiento de incontinencia urinaria de esfuerzo (por ejemplo, Acta Urol Jpn (1998) 44, 65-69); sin embargo, como descrito anteriormente, el ensayo para medir la presión intravesical cuando sucede una pérdida urinaria (PPP) de una rata clarificaba que el compuesto de la presente invención tiene un efecto de alivio significativo para incontinencia urinaria de esfuerzo, y este efecto es superior al de propiverina (Ejemplo 2).
- 30 [0027]
- Ejemplos de enfermedades tratables administrando el agente terapéutico que comprende el compuesto de la presente invención incluyen incontinencia urinaria de esfuerzo. Además, puesto que muchos casos de incontinencia urinaria mixta son una combinación de incontinencia urinaria de esfuerzo e incontinencia urinaria de urgencia, el agente terapéutico también se puede utilizar para el tratamiento de incontinencia urinaria mixta.
- 35 [0029]
- Ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la presente invención incluyen sales de adición ácida con ácidos orgánicos o ácidos inorgánicos, incluyendo sales de adición ácida con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, o ácido fosfórico, y sales de adición ácida con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido pícrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, o ácido glutámico.
- 40 [0030]
- Cuando el compuesto representado por Fórmula (1) o una sal del mismo de la presente invención se utiliza como una medicación, se puede añadir un vehículo farmacéutico, y se puede preparar una forma de dosificación adecuada según los propósitos de prevención y tratamiento. Ejemplos de la forma de dosificación incluyen preparaciones orales, inyecciones, supositorios, ungüentos, y parches. De estos, son preferibles preparaciones orales. Tales formas de dosificación se pueden formar empleando métodos convencionalmente conocidos para un experto en la materia.
- 45 [0031]

Como el vehículo farmacéutico, son utilizables diversos materiales de soporte orgánicos o inorgánicos usados comúnmente como materias primas farmacéuticas. Estos se utilizan como excipientes, lubricantes, aglutinantes, o disgregantes en formulaciones sólidas, o como disolventes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes isotonizantes, tampones, o agentes suavizantes en formulaciones líquidas, etc. Si es necesario, también se pueden usar otros aditivos farmacéuticos tales como conservantes, antioxidantes, colorantes, edulcorantes y similares.

[0032]

Formulaciones sólidas orales se preparan como sigue. Un excipiente, opcionalmente junto con un aglutinante, disgregante, lubricante, colorante, agente edulcorante/aromatizante, etc., se añade al compuesto de la presente invención para producir comprimidos, (recubiertos o sin recubrir), gránulos, polvos, cápsulas, o similares utilizando un método estándar. Los aditivos utilizados pueden ser aquellos utilizados comúnmente en el campo. Ejemplos de excipientes utilizables incluyen lactosa, sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa microcristalina, y ácido silícico. Ejemplos de aglutinantes utilizables incluyen agua, etanol, propanol, jarabe simple, glucosa líquida, almidón líquido, gelatina líquida, carboximetil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil almidón, metil celulosa, etil celulosa, goma laca, fosfato de calcio, y polivinilpirrolidona. Ejemplos de disgregantes utilizables incluyen almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de calcio, laurilsulfato de sodio, monoglicérido de ácido esteárico, y lactosa. Ejemplos de lubricantes utilizables incluyen talco purificado, sales de ácido esteárico, bórax, y polietilenglicol. Ejemplos de colorantes utilizables incluyen óxido de titanio y óxido de hierro. Ejemplos de agentes edulcorantes/saborizantes utilizables incluyen sacarosa, piel de naranja salvaje, ácido cítrico, y ácido tartárico.

[0033]

Formulaciones líquidas orales se preparan como sigue. Un agente edulcorante/saborizante, tampón, estabilizador, etc., se añaden al compuesto de la presente invención para producir medicamentos líquidos internos, jarabes, elixires, o similares, utilizando un método estándar. En este caso, son utilizables agentes edulcorantes/saborizantes tal como descritos anteriormente. Ejemplos de tampones utilizables incluyen citrato de sodio, etc., y ejemplos de estabilizadores utilizables incluyen tragacanto, goma arábiga, y gelatina.

[0034]

Inyecciones se preparan como sigue. Un ajustador de pH, tampón, estabilizador, agente isotonizante, anestésico tópico, etc., se añaden al compuesto de la presente invención para producir inyecciones subcutáneas, inyecciones intramusculares, o inyecciones intravenosas utilizando un método estándar. Ejemplos de ajustadores de pH y tampones utilizables en este caso incluyen citrato de sodio, acetato de sodio, y fosfato de sodio. Ejemplos de estabilizadores utilizables incluyen piro-sulfito de sodio, EDTA, ácido tioglicólico y ácido tioláctico. Ejemplos de anestésicos tópicos utilizables incluyen clorhidrato de procaína, y clorhidrato de lidocaína. Ejemplos de agentes isotonizantes utilizables incluyen cloruro de sodio y glucosa.

[0035]

Supositorios se preparan añadiendo primero un vehículo farmacéutico conocido en campos relacionados, tales como polietilenglicol, lanolina, manteca de cacao, triglicérido de ácido graso, o similares, al compuesto de la presente invención, opcionalmente junto con Tween (®) y como agentes tensioactivos, etc., y después preparar supositorios utilizando un método estándar.

[0036]

Ungüentos se preparan como sigue. Según se requiera se añaden una base ordinaria, estabilizador, agente humectante, conservante, etc., generalmente usados para el compuesto de la presente invención, al compuesto de la presente invención, y se mezcla y se formula utilizando un método estándar. Ejemplos de bases utilizables incluyen parafina líquida, vaselina blanca, cera de abejas blanca, alcohol octildodecílico y parafina. Ejemplos de conservantes utilizables incluyen parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de etilo, y parahidroxibenzoato de propilo.

[0037]

Parches se pueden preparar recubriendo un soporte corriente con el ungüento, crema, gel, pasta, etc. anteriores, utilizando un método estándar. Ejemplos de soportes utilizables incluyen telas tejidas o no tejidas hechas de algodón, fibras discontinuas, y fibras químicas; y películas y láminas de espuma de cloruro de vinilo suave, polietileno, poliuretano, etc.

[0038]

La cantidad del compuesto de la presente invención o una sal del mismo a estar contenido en tal forma de dosificación unitaria varía dependiendo de la condición del paciente o de la forma de dosificación. Generalmente, la cantidad deseable en una forma dosificación unitaria es de alrededor de 0,01 a alrededor de 1000 mg en el caso de una formulación oral, alrededor de 0,01 a alrededor de 500 mg en el caso de una inyección, y alrededor de 0,01 a alrededor de 1000 mg en el caso de un supositorio. La dosis diaria del agente terapéutico en tal forma de dosificación depende de la condición, peso corporal, edad, género, y similares del paciente. Por ejemplo, la dosis diaria para un adulto puede ser habitualmente de alrededor de 0,05 a alrededor de 5000 mg, y preferiblemente de 0,1 a 1000 mg, y se administra

preferiblemente de una vez o en dos a cuatro dosis divididas por día. En la presente invención, el compuesto representado por Fórmula (1) o una sal del mismo se puede usar solo o en una combinación de dos o más tipos.

[0039]

5 Ejemplos de mamíferos a los que administrar el compuesto de la presente invención incluyen humanos, monos, ratones, ratas, conejos, perros, gatos, vacas, caballos, cerdos, y ovejas.

[0040]

La presente invención se explica más específicamente a continuación en referencia a Ejemplos y Ejemplos Experimentales. No obstante, la presente invención no está limitada a estos ejemplos.

10 EJEMPLOS

[0041]

Ejemplo 1: Evaluación del Efecto Farmacéutico sobre un Modelo de Incontinencia Urinaria de Esfuerzo

15 A un grupo que consiste en ocho ratas hembra administradas toxina botulínica A intramuscularmente se le proporcionó un estímulo eléctrico subcutáneo en la región abdominal a fin de aumentar la presión abdominal, expresando de este modo incontinencia urinaria. El compuesto de la presente invención (30 mg/kg) se administró oralmente a las ratas del modelo. Además, se administraron oralmente 2 ml/kg de agua destilada al grupo de control, y al grupo normal no tratado con toxina botulínica A. La frecuencia de incontinencia urinaria de cada grupo se contabilizó antes de la administración, y 30 minutos y 2 horas después de la administración. La tabla 1 muestra los resultados.

[0042]

20 Como se muestra en la Tabla 1, a pesar de que no se observó incontinencia urinaria en el grupo normal después de administrar el estímulo eléctrico subcutáneamente a la región abdominal, se observó incontinencia urinaria en todas las ratas en el grupo de control antes de la administración, y 30 minutos y 2 horas después de la administración. En el grupo administrado el compuesto de la presente invención, a pesar de que se observó incontinencia urinaria debida al estímulo eléctrico antes de la administración, el número de ratas que expresan incontinencia urinaria debido al estímulo eléctrico se redujo significativamente 2 horas después de la administración del compuesto de la presente invención. Los resultados mostraron que el compuesto de la presente invención alivió los síntomas de incontinencia urinaria de un modelo de incontinencia urinaria de esfuerzo.

[0043]

[Tabla 1]

30

Agente Terapéutico	Número de casos	Frecuencia de incontinencia urinaria		
		Antes de la administración	30 minutos después de la administración	2 horas después de la administración
Grupo Normal	8	0	0	0
Grupo de control	8	8	8	8
Grupo administrado el compuesto de la presente invención	8	8	4	3*

*: $p < 0,05$; Diferencia significativa a partir de datos previos (Ensayo exacto de Fisher)

[0044]

Ejemplo 2: Punto de presión de pérdida (PPP) de una Rata

35 El ensayo para medir la presión intravesical cuando sucede pérdida urinaria (PPP) de una rata se utiliza generalmente como un ensayo in vivo para evaluar un efecto terapéutico para incontinencia urinaria de esfuerzo (Am J Physiol Renal Physiol 293: F920-F926, 2007).

[0045]

40 Un grupo que consiste en seis o siete ratas SD hembra se administró intraperitonealmente 1,2 g/kg de uretano y se anestesió. Entonces, cada rata se fijó en prono, y se cortó totalmente la médula espinal entre la novena vértebra torácica y la décima vértebra torácica. Después de la hemostasis, cada rata se fijó en supino, y la región abdominal se

5 abrió cortando mediante incisión mediana. La vejiga se expuso y se abrió cortando la parte superior de la vejiga, y después se colocó un catéter permanente para medir la presión intravesical. Después de la operación para colocar el catéter permanente, se aplicó manualmente con fuerza la presión abdominal desde el exterior. La presión intravesical cuando sucedió la pérdida urinaria se monitorizó y se usó como la PPP. Se administraron solución salina fisiológica, el compuesto de la presente invención (3 mg/kg), y propiverina (3 mg/kg) como un agente terapéutico de control por vía intravenosa en una cantidad de 1 ml/kg. Cinco minutos después de la administración, se midió la PPP y se calcularon el valor medio y el error estándar. La Fig. 1 muestra los resultados.

[0046]

10 La PPP fue significativamente mayor en el grupo administrado el compuesto de la presente invención, en comparación con el grupo de solución salina fisiológica. En contraste, no hubo diferencias significativas entre el grupo de propiverina y el grupo de solución salina fisiológica. Por tanto se reveló que el compuesto de la presente invención tiene un excelente efecto terapéutico para incontinencia urinaria de esfuerzo, y este efecto es superior al de propiverina.

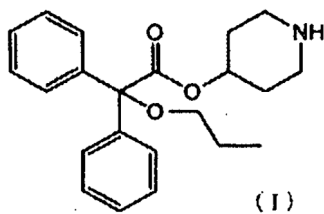
Aplicabilidad Industrial

15 [0047]

El compuesto representado por Fórmula (1) o una sal del mismo de la presente invención es útil como un agente profiláctico y/o un agente terapéutico para incontinencia urinaria de esfuerzo.

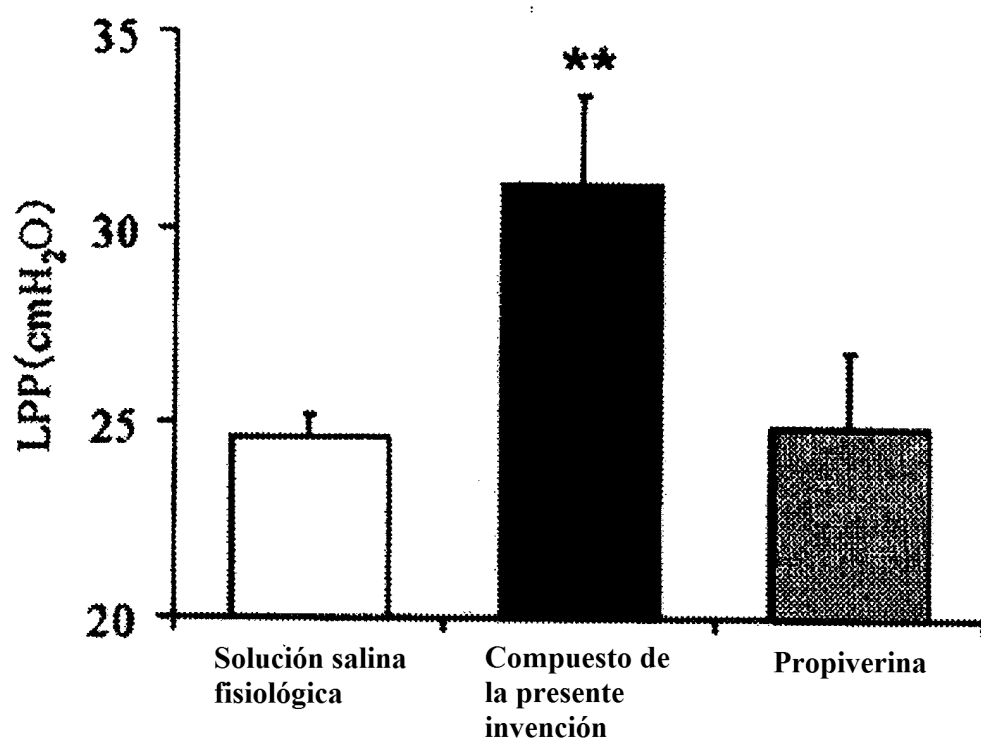
REIVINDICACIONES

1. Difenilpropoxiacetato de 4-piperidilo representado por Fórmula (1),



o una sal del mismo para uso en la prevención o tratamiento de incontinencia urinaria de esfuerzo.

Figura 1



***; 0,01 < P, Diferencia significativa vs. solución salina mediante el test de Dunnett