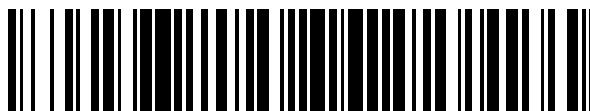


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 905**

51 Int. Cl.:

A61K 31/122 (2006.01)

A61P 13/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2014** **E 14186615 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017** **EP 2853261**

54 Título: **Agente para mejorar la disinergia vesicouretral**

30 Prioridad:

27.09.2013 JP 2013201442

26.12.2013 JP 2013269161

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

28.02.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

HAYASHI, YUKIO y
HAKOZAKI, ATSUSHI

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 656 905 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 para mejorar la disinergia vesicouretral

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un agente mejorador de la disinergia del esfínter detrusor, como un ingrediente activo, 3-(15-hidroxipentadecil)-2,4,4-trimetil-2-ciclohexen-1-ona, una sal de la misma o un solvato de la misma; y a una composición farmacéutica para tratar la disinergia del esfínter detrusor.

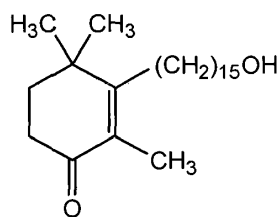
La presente invención también se refiere a la mejora de la disinergia del esfínter detrusor, al tratamiento de la disinergia del esfínter detrusor y a la mejora del retardo temporal entre la contracción vesical y la relajación uretral.

10 La presente invención se refiere además a 3-(15-hidroxipentadecil)-2,4,4-trimetil-2-ciclohexen-1-ona, una sal de la misma o un solvato de la misma para el uso en el tratamiento de la disinergia del esfínter detrusor.

Técnica anterior

La 3-(15-hidroxipentadecil)-2,4,4-trimetil-2-ciclohexen-1-ona (en lo sucesivo denominada en la presente "Compuesto 1 de la presente invención") es un compuesto que tiene una estructura representada por la Fórmula (1) posterior.

15 [Producto químico 1]



20 El Documento de patente 1 divulga que un alcohol de cadena larga ciclohexenónico que comprende el compuesto representado por la Fórmula (1) tiene un efecto de promoción del crecimiento de neuritas, y así es útil como un conservante y/o agente terapéutico para trastornos cerebrales tales como la demencia. El Documento de patente 2 divulga que un alcohol de cadena larga ciclohexenónico que comprende el compuesto representado por la Fórmula (1) es útil como un agente terapéutico para tratar la disuria.

25 Sin embargo, el efecto como un agente terapéutico para tratar la disuria mostrado en el Documento de patente 2 se confirmó solamente contra la disuria con disfunción vesical (el efecto se confirmó mediante la mejora en el volumen vacío máximo y la mejora en la capacidad vesical y la eficacia de micción), y el volumen vacío máximo era inferior que el del grupo con administración de estreptozotocina (STZ). Más específicamente, el efecto de mejora de la disinergia vesicouretral del Compuesto 1 de la presente invención ha sido completamente desconocido.

30 La disinergia vesicouretral es un tipo de disuria provocado por la diferencia cronológica entre la contracción del detrusor vesical y la relajación del esfínter uretral. Normalmente, la contracción del detrusor y la relajación del esfínter uretral cooperan, y la contracción del detrusor se produce junto con la relajación del esfínter uretral, permitiendo así una micción suave. Sin embargo, cuando la cooperación de la contracción del detrusor y el esfínter uretral está deteriorada y se genera así una diferencia cronológica (retardo temporal) evidente entre la contracción del detrusor y la relajación del esfínter uretral, se produce vaciado a alta presión, orina residual después de la micción o incontinencia urinaria incluso cuando el retardo temporal es sólo de varios segundos. Además, si esta afección se deja desatendida sin un cuidado apropiado, da como resultado una infección del tracto urinario, un trastorno del tracto urinario superior o disfunción renal. Por lo tanto, la mejora de este retardo temporal es un objetivo importante en el tratamiento de enfermedades basadas en disinergia vesicouretral.

40 En un sentido amplio, la definición de disinergia vesicouretral incluye disinergia del esfínter detrusor y disinergia del cuello vesical detrusor.

45 Ejemplos de enfermedades conocidas basadas en la disinergia vesicouretral incluyen disuria que acompaña a una enfermedad relacionada con el estilo de vida (tal como disuria diabética) (Documento no relacionado con las patentes 1), disuria idiopática (Documento no relacionado con las patentes 2), disuria después de cirugía pélvica

5 (Documento no relacionado con las patentes 3), disuria que acompaña a una lesión de la médula espinal, estenosis del canal espinal, hipertrofia prostática benigna y similares (Documento no relacionado con las patentes 4, Documento no relacionado con las patentes 5 y Documento no relacionado con las patentes 6), disuria que acompaña al vaciado a alta presión/almacenamiento de orina a alta presión, y síntomas de tracto urinario inferior (LUTS) neurogénico o no neurogénico (Documento no relacionado con las patentes 7 y Documento no relacionado con las patentes 8).

Lista de citas

Documentos de patente

Documento de patente 1: Publicación internacional WO1999/008987

10 Documento de patente 2: Publicación internacional WO2002/066024

Documentos no relacionados con las patentes

Documento no relacionado con las patentes 1: Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi., 82, p. 1074-1083 (1991)

Documento no relacionado con las patentes 2: Eur Urol., 8, p. 107-110 (1982)

Documento no relacionado con las patentes 3: Urol Int., 51, p. 125-128 (1993)

15 Documento no relacionado con las patentes 4: Urology, 55, p. 490-494 (2000)

Documento no relacionado con las patentes 5: *Hainyo-Shogai Practice* [Voiding disorders digest], 9, p. 111-115 (2001)

Documento no relacionado con las patentes 6: Neurorol. Urodyn., 23, p. 618-622 (2004)

Documento no relacionado con las patentes 7: World Urol., 30, p. 123-128 (2012)

20 Documento no relacionado con las patentes 8: Neurorol. Urodyn., 22, p. 33-39 (2003)

Documento no relacionado con las patentes 9 : Eur. J. Pharmacol., 501, p. 143-149 (2004) describe el efecto de un alcohol graso de cadena larga ciclohexenónico sobre vejiga urinaria superactiva de rata inducida por la obstrucción del cuello vesical. El Documento no relacionado con las patentes 10: Eur. Urol., 51, p. 479-488 (2006) investiga la capacidad de un alcohol graso de cadena larga ciclohexenónico para invertir cistopatía inducida por diabetes en la rata.

25 Sumario de la invención

Problema técnico

El agente terapéutico bien con el efecto de mejorar la capacidad de contracción del detrusor vesical o bien con el efecto de relajar el esfínter uretral tenía un efecto clínicamente insuficiente sobre pacientes que tienen disinergia vesicouretral.

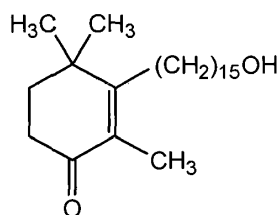
30 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un agente terapéutico para tratar disinergia del esfínter detrusor al mejorar la cooperación del detrusor vesical y el esfínter uretral, mejorar la disinergia del esfínter detrusor, una composición farmacéutica, tratar la disinergia del esfínter detrusor, mejorar el retardo temporal entre la contracción vesical y la relajación uretral, y un compuesto para el uso en el tratamiento de la disinergia del esfínter detrusor.

35 Solución al problema

Los inventores de la presente invención llevaron a cabo una investigación intensiva para alcanzar el objetivo anterior, y encontraron que la 3-(15-hidroxipentadecil)-2,4,4-trimetil-2-ciclohexen-1-ona representada por la Fórmula (1) posterior mejora la disinergia vesicouretral, y así es útil como un agente terapéutico para tratar la disinergia del

40 esfínter detrusor.

[Producto químico 1]



(1)

Más específicamente, la presente invención proporciona un agente mejorador de la disinergia vesicouretral que comprende, como un ingrediente activo, 3-(15-hidroxi-pentadecil)-2,4,4-trimetil-2-ciclohexen-1-ona, una sal de la misma o un solvato de la misma. La enfermedad basada en la disinergia vesicouretral es disinergia del esfínter detrusor.

Además, la presente invención proporciona un agente mejorador de la disinergia del esfínter detrusor que comprende, como un ingrediente activo, 3-(15-hidroxi-pentadecil)-2,4,4-trimetil-2-ciclohexen-1-ona, una sal de la misma o un solvato de la misma.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para tratar una enfermedad basada en la disinergia vesicouretral que comprende 3-(15-hidroxi-pentadecil)-2,4,4-trimetil-2-ciclohexen-1-ona, una sal de la misma o un solvato de la misma, y un portador farmacéuticamente aceptable. La enfermedad basada en la disinergia vesicouretral es disinergia del esfínter detrusor.

Además, la presente invención se refiere a la mejora de la disinergia vesicouretral que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de 3-(15-hidroxi-pentadecil)-2,4,4-trimetil-2-ciclohexen-1-ona, una sal de la misma o un solvato de la misma a un paciente que tiene una disinergia del esfínter detrusor.

Además, la presente invención se refiere al tratamiento de la disinergia del esfínter detrusor, que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de 3-(15-hidroxi-pentadecil)-2,4,4-trimetil-2-ciclohexen-1-ona, una sal de la misma o un solvato de la misma, a un paciente.

Además, la presente invención permite la mejora del retardo temporal entre la contracción vesical y la relajación uretral al administrar 3-(15-hidroxi-pentadecil)-2,4,4-trimetil-2-ciclohexen-1-ona, una sal de la misma o un solvato de la misma a un sujeto de ensayo que tiene un retardo temporal entre la contracción vesical y la relajación uretral en una cantidad eficaz para mejorar el retardo temporal.

Además, la presente invención proporciona 3-(15-hidroxi-pentadecil)-2,4,4-trimetil-2-ciclohexen-1-ona, una sal de la misma o un solvato de la misma para el uso en el tratamiento de la disinergia del esfínter detrusor.

Efectos ventajosos de la invención

La presente invención permite tratamientos eficaces de la disinergia del esfínter detrusor.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra el efecto del Compuesto 1 de la presente invención sobre la disinergia vesicouretral en una rata modélica de disuria. Referencia: n=8, Control (6% de Gelucire): n=9, Compuesto 1 de la presente invención (30 mg/kg x 2/día vía oral): n=10

*: p<0,05 frente al Grupo de referencia (prueba de Wilcoxon)

§: p<0,05 frente al Grupo de control (prueba de la t de Student desapareada)

La Fig. 2 muestra que el retardo temporal entre la contracción vesical y la relajación uretral, que es un índice de la disinergia vesicouretral, en comparación con el Grupo de referencia no se observaba en el modelo de disuria usado en los Ejemplos de prueba del Documento de patente 2.

La Fig. 3 muestra los efectos de un agente colinérgico (agente de contracción del detrusor: betanecol (Bet)) y un bloqueante α_1 (agente relajador de la uretra: tamsulosina (Tam)) sobre la disinergia vesicouretral en una rata modélica de disuria.

Referencia: n=6, Control (solución salina fisiológica): n=11, Bet (betanecol, 1 mg/kg, i.v.): n=10,

Tam (tamsulosina 0,3 mg/kg, i.v.): n=10, #: $p < 0,05$ frente al Grupo de referencia (prueba de la t de Student desapareada)

5 La Fig. 4 muestra el efecto del Compuesto 1 de la presente invención para mejorar la disfunción de vaciado basada en la disinergia vesicouretral en una rata modélica de disuria.

Referencia: n=9, Control (vehículo): n=9, Compuesto 1 de la presente invención (250 mg/kg/día vía oral): n=11

*: $p < 0,05$ frente al Grupo de referencia (prueba de Wilcoxon)

$p < 0,05$ frente al Grupo de control (prueba de la t de Student desapareada)

Descripción de realizaciones

10 La micción se realiza mediante la cooperación de la contracción del detrusor vesical y la relajación del esfínter uretral. Incluso cuando el detrusor vesical se contrae, la micción normal no se puede realizar si el esfínter uretral también se contrae al mismo tiempo. De forma similar, incluso cuando el esfínter uretral se relaja, la micción normal no se puede realizar a menos que el detrusor vesical se contraiga. La disuria incluye un fallo de contracción del detrusor vesical y un fallo de relajación del esfínter uretral; sin embargo, la enfermedad elegida tratable mediante la
15 presente invención es la disinergia vesicouretral, es decir, disuria provocada por un retardo temporal evidente, es decir, la diferencia cronológica entre la contracción del detrusor vesical y la relajación del esfínter uretral.

La medida de electromiografía (EMG) del esfínter uretral externo y el estudio de presión-flujo son útiles para la detección, la evaluación o el diagnóstico de la disinergia vesicouretral. Además, la evaluación del estado uretral durante la micción usando cistouretrografía de vaciado (VCUG) también permite la presunción de la presencia de disinergia vesicouretral. La detección del agrandamiento anormal de la uretra posterior y el reflujo a la próstata sugieren intensamente la presencia de disinergia vesicouretral.

20 El Compuesto 1 de la presente invención es un compuesto conocido, y se produce, por ejemplo, mediante el método divulgado en la Publicación Internacional WO1999/008987.

El término "tratamiento" en la presente invención significa la prevención de la ampliación del retardo temporal entre la contracción vesical y la relajación uretral (profilaxis), la reducción en el retardo temporal entre la contracción vesical y la relajación uretral (tratamiento) y un tratamiento de mantenimiento para aliviar los síntomas y prevenir la recaída mediante la reducción del retardo temporal entre la contracción vesical y la relajación uretral (continuación del retardo temporal reducido).

Una "enfermedad basada en disinergia vesicouretral tratable mediante el compuesto o la composición farmacéutica de la presente invención" es la disinergia del esfínter detrusor. Si esta enfermedad no está acompañada por disinergia vesicouretral, sale de la gama de una enfermedad tratable mediante la presente invención.

En la presente memoria descriptiva, la expresión "mejorar la disinergia vesicouretral" significa reducir el retardo temporal entre la contracción vesical y la relajación uretral al mejorar la cooperación del detrusor vesical y el esfínter uretral. La reducción en el retardo temporal entre la contracción vesical y la relajación uretral da como resultado una mejora de la disinergia del esfínter detrusor.

Ejemplos del disolvente del solvato de 3-(15-hidroxipentadecil)-2,4,4-trimetil-2-ciclohexen-1-ona incluyen agua, metanol, etanol, isopropanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetato de etilo, tolueno, hexano, acetona, metil-etil-cetona y metil-isobutil-cetona.

45 La 3-(15-hidroxipentadecil)-2,4,4-trimetil-2-ciclohexen-1-ona, una sal de la misma o un solvato de la misma de la presente invención se puede preparar en diversas formas de dosificación al usar métodos de preparación conocidos usando un portador farmacéuticamente aceptable. La forma de dosificación no está particularmente limitada y ejemplos de la misma incluyen agentes orales tales como comprimidos, comprimidos revestidos, píldoras, fármacos en polvo, gránulos, cápsulas, líquidos, suspensiones o emulsiones; y agentes parenterales tales como inyecciones o supositorios.

Al preparar comprimidos, ejemplos de portador incluyen excipientes tales como lactosa, sacarosa, cloruro sódico, glucosa, urea, almidón, carbonato cálcico, caolín, celulosa cristalina o ácido silícico; aglutinantes tales como agua, etanol, propanol, almidón de maíz, jarabe simple, solución de glucosa, solución de almidón, solución de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, fosfato potásico o

polivinilpirrolidona; desintegrantes tales como almidón seco, alginato sódico, agar en polvo, laminarano en polvo, hidrogenocarbonato sódico, carbonato cálcico, éster de ácido graso de polioxietilensorbitano, laurilsulfato sódico, monoglicérido de ácido esteárico o lactosa; inhibidores de la desintegración tales como sacarosa, ácido esteárico, manteca de cacao o aceites hidrogenados; absorbefacientes tales como sales de amonio cuaternario o laurilsulfato sódico; humectantes tales como glicerina o almidón; adsorbentes tales como almidón, lactosa, caolín, bentonita o ácido silícico coloidal; y lubricantes tales como talco purificado, estearato, ácido bórico en polvo o polietilenglicol. Además, los comprimidos pueden ser generalmente comprimidos revestidos tales como comprimidos revestidos con azúcar, comprimidos revestidos con gelatina, comprimidos revestidos entéricamente, comprimidos revestidos con película, comprimidos con revestimiento doble o comprimidos con revestimiento múltiple.

Al preparar píldoras, ejemplos del portador incluyen excipientes tales como glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceite vegetal endurecido, caolín o talco; aglutinantes tales como goma arábiga en polvo, tragacanto en polvo, gelatina o etanol; y desintegrantes tales como laminarano o agar. Las cápsulas se preparan habitualmente en un método estándar al combinar el fármaco con uno o más portadores según se ejemplifica anteriormente, y encapsular la mezcla en cápsulas de gelatina dura, cápsulas blandas, etc.

Al preparar las formulaciones líquidas orales, se puede preparar un medicamento líquido interno, un jarabe, un elixir o similares mediante un método estándar usando un agente edulcorante/saborizante, un tampón, un estabilizante, etc. En este caso, ejemplos de agentes edulcorante/saborizantes incluyen sacarosa, cáscara de naranja silvestre, ácido cítrico y ácido tartárico; ejemplos de tampones incluyen citrato sódico; y ejemplos de estabilizantes incluyen tragacanto, goma arábiga y gelatina.

Al preparar supositorios, ejemplos de portadores utilizables incluyen polietilenglicol, manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores, gelatina y glicéridos semisintéticos.

Al preparar inyecciones, los líquidos, las emulsiones y las suspensiones preferiblemente se esterilizan y se hacen isotónicas con respecto a la sangre. Ejemplos de diluyentes para preparar estas formas de dosificación incluyen agua, solución acuosa de ácido láctico, etanol, propilenglicol, macrogoles, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polioxietileno y éster de ácidos graso de polioxietilensorbitano.

En este caso, se pueden añadir a la formulación farmacéutica cloruro sódico, glucosa o glicerina en una cantidad suficiente para preparar una solución isotónica. Además, también se pueden añadir a la formulación farmacéutica solubilizantes, tampones, anestésicos, y similares, generales. Adicionalmente, si es necesario, se pueden incorporar a las formulaciones farmacéuticas agentes colorantes, conservantes, agentes aromáticos, sabores, agentes edulcorantes u otros productos medicinales.

El método para administrar el agente mejorador de la disinergia vesicouretral no está particularmente limitado, y se selecciona adecuadamente según la forma de dosificación del mismo, la edad, el sexo y otras condiciones del paciente, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares. Por ejemplo, los comprimidos, las píldoras, los fármacos en polvo, los gránulos, los líquidos, las suspensiones y las emulsiones se administran oralmente. Las inyecciones se administran intravenosamente individualmente, o como una mezcla con un líquido de infusión general tal como glucosa líquida o un líquido de aminoácidos. Además, según sea necesario, las inyecciones se administran individualmente intraarterialmente, intramuscularmente, intradérmicamente, subcutáneamente o intraperitonealmente. Los supositorios se administran intrarrectalmente.

La cantidad del compuesto de la presente invención o una sal del mismo que se va a incorporar en cada una de las formas unitarias de dosificación anteriores depende de los síntomas del paciente elegido, o depende de la forma del fármaco; sin embargo, la cantidad por forma unitaria de dosificación generalmente es preferiblemente aproximadamente de 0,005 a 1.000 mg, más preferiblemente de 1 a 800 mg, más preferiblemente aún de 5 a 500 mg para agentes orales; aproximadamente de 0,001 a 500 mg, más preferiblemente de 0,02 a 400 mg, más preferiblemente aún de 1 a 250 mg para inyecciones; y aproximadamente de 0,01 a 1.000 mg, más preferiblemente de 1 a 800 mg, más preferiblemente aún de 5 a 500 mg para supositorios. Adicionalmente, la dosis diaria para un adulto del fármaco que se va a administrar con la forma de dosificación anterior es generalmente aproximadamente de 0,005 a 5.000 mg, preferiblemente de 0,01 a 2.000 mg, más preferiblemente de 10 a 1.600 mg, más preferiblemente aún de 20 a 800 mg, aunque estas dosis dependen del síntoma, el peso corporal, la edad, el sexo, etc., del paciente. Para cada día, la dosis diaria preferiblemente se toma de una vez, o se divide en de dos a cuatro administraciones.

La presente invención se describe más específicamente más adelante con referencia a los Ejemplos de prueba; sin embargo, la presente invención no se limita a estos ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo de prueba 1

Efecto de mejorar la disinergia vesicouretral en rata modélica de disuria

Se evaluó el efecto de 3-(15-hidroxipentadecil)-2,4,4-trimetil-2-ciclohexen-1-ona (en lo sucesivo denominada en la presente "Compuesto 1 de la presente invención") sobre la disinergia vesicouretral.

5 Los modelos de disuria en este ejemplo se prepararon al tratar ratas Wistar hembra de 10 semanas de edad con estreptozotocina (en lo sucesivo denominada en la presente STZ; en una cantidad de 65 mg/kg, i.p.). El Grupo de referencia se preparó al tratar a las ratas con una solución tamponadora de ácido cítrico en lugar de STZ. Los fármacos de prueba (vehículo: Gelucire al 6%, Compuesto 1 de la presente invención 30 mg/kg) se administraron oralmente a cada grupo después de cuatro semanas desde la preparación de los modelos (en un momento en el
10 que se supone que la disuria se ha desarrollado) dos veces al día durante cuatro semanas. El día después de la administración final, se midió la presión intravesical y uretral bajo anestesia con uretano, evaluando de ese modo la cooperación de la vejiga urinaria y la uretra.

15 La Fig. 1 muestra los resultados. En contraste con el Grupo de referencia, se observaba en el grupo de control una prolongación significativa del retardo temporal entre la contracción vesical y la relajación uretral (el intervalo de tiempo desde el principio de la contracción vesical hasta la presencia de la relajación uretral), que es un índice de disinergia vesicouretral. Además, en contraste con el grupo de control que recibía vehículo (Gelucire al 6%) que tenía un retardo temporal de $3,7 \pm 0,7$ segundos, el retardo temporal en el grupo que recibía el Compuesto 1 de la presente invención se redujo hasta $2,0 \pm 0,4$ segundos, mostrando un efecto significativo de mejora de la disinergia
20 vesicouretral.

Ejemplo de prueba 2

Efecto sobre la cantidad de vaciado máxima en rata modélica de disuria

25 Los modelos de disuria en este ejemplo se prepararon del mismo modo que en el Ejemplo de prueba 1 al tratar a ratas Wistar hembra de 10 semanas de edad con STZ (65 mg/kg, i.p.). Los fármacos de prueba (vehículo: Gelucire al 6%, Compuesto 1 de la presente invención 30 mg/kg) se administraron oralmente a cada grupo después de cuatro semanas desde la preparación de los modelos (en un momento en el que se supone que la disuria se ha desarrollado) dos veces al día durante cuatro semanas. El día siguiente a la administración final, se midió la cantidad de vaciado máxima bajo anestesia con uretano.

30 La Tabla 1 muestra los resultados. En comparación con el grupo de control que recibía vehículo (Gelucire al 6%), la cantidad máxima excretada por una sola micción en el grupo que recibía el Compuesto 1 de la presente invención se incrementaba significativamente, mostrando un efecto sobre la disinergia vesicouretral.

Tabla 1

	Referencia	Control	Compuesto 1 de la presente invención
Volumen vaciado máximo (ml)	$1,45 \pm 0,14$	$2,25 \pm 0,68$	$4,44 \pm 0,85^*$

35 * : $p < 0,05$ frente al grupo de control (comparación múltiple de Williams)

Ejemplo comparativo 1

Disinergia vesicouretral de rata modélica de disuria

40 Se evaluó la disinergia vesicouretral del modelo de disuria usado en los Ejemplos de prueba del Documento de patente 2. Los modelos de disuria se prepararon al tratar ratas Wistar de 10 semanas de edad con STZ (65 mg/kg, i.p.). Dos días después de la preparación de los modelos, se midió la presión intravesical y uretral bajo anestesia con uretano, evaluando de ese modo la cooperación de la vejiga urinaria y la uretra.

La Fig. 2 muestra los resultados. El retardo temporal entre la contracción vesical y la relajación uretral, que es un índice de disinergia vesicouretral, en comparación con el Grupo de referencia no se observaba dos días después de la preparación de los modelos.

45 Ejemplo comparativo 2

Efectos de un agente colinérgico y un bloqueador α_1 sobre la disinergia vesicouretral de rata modélica de disuria

Se evaluaron los efectos de un agente colinérgico (agente de contracción del detrusor: betanecol) y un bloqueador $\alpha 1$ (agente de relajación uretral: tamsulosina) sobre la disinergia vesicouretral.

5 Los modelos de disuria en el presente ejemplo se prepararon al tratar ratas Wistar hembra de 10 semanas de edad con STZ (65 mg/kg, i.p.). El Grupo de referencia se preparó al tratar a las ratas con una solución tamponadora de ácido cítrico en lugar de STZ. Cuatro semanas después de la preparación de los modelos, la presión intravesical y uretral se midió bajo anestesia con uretano, evaluando de ese modo los efectos de los fármacos de prueba (vehículo: solución salina fisiológica, betanecol 1 mg/kg i.v. y tamsulosina 0,3 mg/kg i.v.) con respecto a la cooperación de la vejiga urinaria y la uretra.

10 La Fig. 3 muestra los resultados. En comparación con el Grupo de referencia, se observaba en el grupo de control una prolongación significativa del retardo temporal entre la contracción vesical y la relajación uretral, que es un índice de disinergia vesicouretral (el intervalo de tiempo desde el principio de la contracción vesical hasta la presencia de la relajación uretral) (cuatro semanas después del desarrollo de la enfermedad en los modelos). El 15 betanecol (Bet) y la tamsulosina (Tam) no mostraban efectos relativos a la prolongación del retardo temporal entre la contracción vesical y la relajación uretral, que se observaba en el grupo de control que recibía vehículo (solución salina fisiológica).

20 Los resultados anteriores mostraban que el efecto de mejora de la disinergia vesicouretral no se observaba mediante la administración de un agente colinérgico o un bloqueador $\alpha 1$, que se usa generalmente como un fármaco de tratamiento de la disuria. En contraste, el Compuesto 1 de la presente invención exhibía un efecto significativo de mejora de la disinergia vesicouretral en comparación con el grupo de control, mostrando de ese modo que el Compuesto 1 puede servir como un agente terapéutico eficaz para una enfermedad basada en la disinergia vesicouretral.

25 Ejemplo de prueba 3

Efecto sobre la disfunción del vaciado basada en la disinergia vesicouretral en rata modélica de disuria

El efecto del Compuesto 1 de la presente invención sobre la disuria se evaluó usando una rata modélica que tenía una lesión de la médula espinal, que es una enfermedad típica que provoca disuria debida a disinergia vesicouretral.

30 Los modelos de disuria de este ejemplo se prepararon al poner una pesa de 40 g sobre la médula espinal en las vértebras torácicas octava a novena (Th8-9) de ratas Wistar hembra de 7 semanas de edad durante 30 minutos.

35 Los fármacos de prueba (vehículo: Gelucire al 6%, Compuesto 1 de la presente invención 250 mg/kg) se administraron oralmente a cada grupo desde el día siguiente a la preparación de los modelos una vez al día durante cuatro semanas. El día después de la administración final, se realizó cistometría en un estado de vigilia, evaluando de ese modo la función de vaciado (eficacia de micción).

40 Según se muestra en la Fig. 4, la eficacia de micción del grupo de control se reducía significativamente en comparación con el Grupo de referencia y se observó disuria. En el grupo que recibía el Compuesto 1 de la presente invención, se observaba un incremento significativo en la eficacia de micción en comparación con el grupo de control.

REIVINDICACIONES

1. 3-(15-Hidroxipentadecil)-2,4,4-trimetil-2-ciclohexen-1-ona, una sal de la misma o un solvato de la misma para el uso en el tratamiento de la disinergia del esfínter detrusor.
- 5 2. Una composición farmacéutica que comprende 3-(15-hidroxipentadecil)-2,4,4-trimetil-2-ciclohexen-1-ona, una sal de la misma o un solvato de la misma, y un portador farmacéuticamente aceptable, para el uso en el tratamiento de la disinergia del esfínter detrusor.

Fig. 1

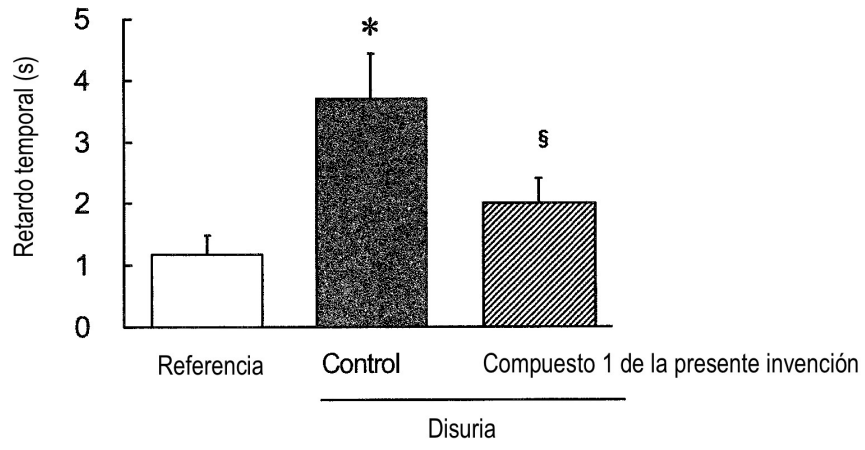


Fig. 2

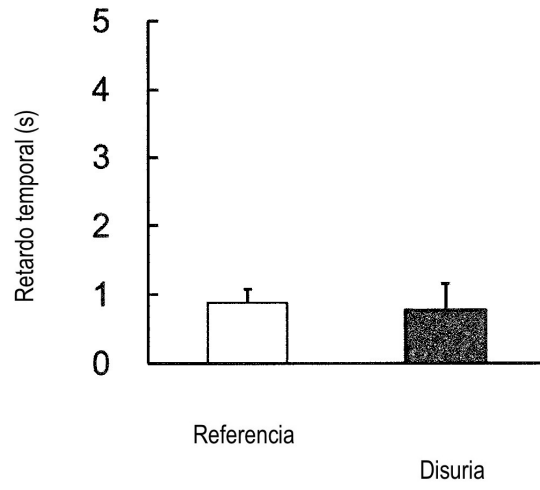


Fig. 3

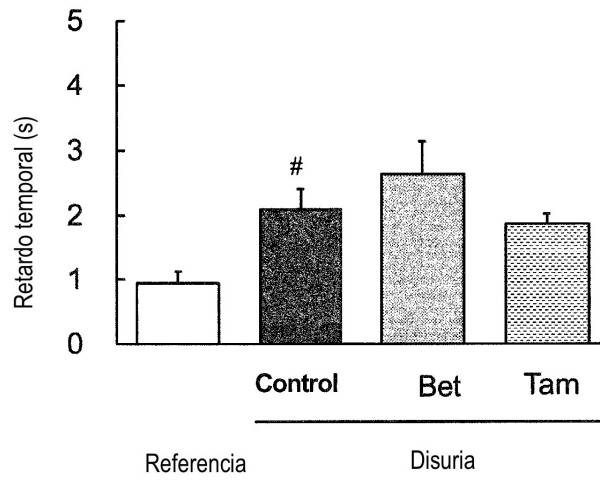


Fig. 4

