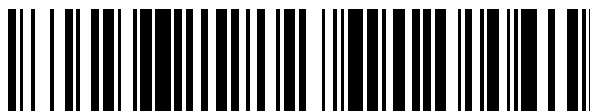


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 751**

51 Int. Cl.:

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 13/02 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.09.2015 PCT/JP2015/075567**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.03.2016 WO16039367**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2015 E 15839636 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2019 EP 3192512**

54 Título: **Composición farmacéutica novedosa para la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria**

30 Prioridad:

09.09.2014 JP 2014183434

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

27.03.2020

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (50.0%)
5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku
Tokyo 103-8411, JP y
CYTOKINETICS, INCORPORATED (50.0%)**

72 Inventor/es:

**MORI, SHINOBU;
KAJIHARA, YUSUKE;
INAMURA, HIROKO y
HIRATA, TAKUYA**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 750 751 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

Composición farmacéutica novedosa para la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria

5 CAMPO TÉCNICO

[0001] La presente invención está relacionada con la aplicación farmacéutica novedosa de un compuesto -que provoca una rápida activación de la troponina del músculo esquelético-, como una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria.

10 TÉCNICA ANTERIOR

[0002] La 'incontinencia urinaria' es un trastorno percibido de forma objetiva en el que se pierde orina involuntariamente, y es un problema tanto higiénico como social ('J. Clin. Pharm. Ther.', 25(4), 251-263 (2000)). Los tipos más habituales de incontinencia urinaria son la incontinencia urinaria de urgencia, la incontinencia urinaria de esfuerzo y la incontinencia urinaria mixta, que es una mezcla de las dos primeras.

[0003] El tipo más común de incontinencia urinaria es la incontinencia urinaria de esfuerzo y se estima que alrededor de un 50% de las mujeres que padecen incontinencia urinaria sufren incontinencia urinaria de esfuerzo ('Int. Urogynecol. J.', 11(5), 301-319 (2000)). La 'incontinencia urinaria de esfuerzo' es un trastorno en el que se pierde orina de forma involuntaria, independientemente de la contracción de la vejiga, de manera que hay una elevada presión abdominal que está asociada con la tos, los estornudos, el movimiento y similares. Las causas de la incontinencia urinaria de esfuerzo se dividen principalmente en dos tipos. Una causa es la hipermovilidad uretral y del cuello vesical o cuello de la vejiga, en la que la transmisión de presión abdominal a la uretra es pobre porque el cuello vesical desciende debido a la relajación del músculo del suelo pélvico, de manera que, cuando la presión abdominal aumenta, también aumenta la presión intravesical pero no hay una presión uretral mayor, lo que provoca la pérdida de orina. Otra causa es una función del esfínter reducida que se debe a una insuficiencia intrínseca del esfínter uretral, lo que provoca la pérdida de orina cuando aumenta la presión abdominal. La aparición de la incontinencia urinaria de esfuerzo está relacionada muy probablemente con la fragilización o debilitamiento del músculo del suelo pélvico y/o la disminución o reducción de la función del esfínter debido a los partos o la edad. Más particularmente, los traumas de la pelvis debidos al embarazo o los partos vaginales son un factor de riesgo conocido para la aparición de la incontinencia urinaria de esfuerzo duradera, y se estima que la incidencia de la incontinencia urinaria de esfuerzo en los 5 años siguientes al primer parto es de alrededor de un 30% ('Neurourol. Urodyn.', 21(1), 2-29 (2002)).

[0004] La 'incontinencia urinaria de urgencia' es un trastorno en el que se pierde orina de forma involuntaria después de experimentar un deseo -o necesidad- de orinar fuerte, irresistible y repentino (urgencia urinaria). La 'incontinencia urinaria mixta' es un trastorno en el que se combinan diferentes tipos de incontinencia urinaria y, en la mayoría de los casos, es una mezcla de la incontinencia urinaria de urgencia y la incontinencia urinaria de esfuerzo.

[0005] La incontinencia urinaria tiene un impacto significativo en la calidad de vida. Los pacientes que son completamente conscientes de los síntomas de la incontinencia tienen una actividad limitada y se sienten solos y aislados socialmente.

[0006] Los fármacos o medicamentos que supuestamente tienen un efecto terapéutico sobre la incontinencia urinaria de esfuerzo son aquellos medicamentos que tienen un efecto de inhibición de la recaptación de serotonina y norepinefrina (o noradrenalina) (IRSN o SNRI, por sus siglas en inglés), aquellos que tienen un efecto de inhibición selectivo de la recaptación de norepinefrina (IRN o NRI, por sus siglas en inglés), y similares. El aumento repentino de la presión abdominal y la presión intravesical que se produce con la tos, los estornudos, el movimiento y similares contrae el esfínter uretral externo mediante los reflejos espinales, pero la norepinefrina y la serotonina aumentan la excitabilidad del núcleo de Onuf intraespinal, que es el núcleo de origen del nervio motor somático que rige o controla el esfínter uretral externo. Más específicamente, se supone que las medicaciones de SNRI y NRI excitan el nervio pudiendo que comprende el nervio motor somático y aumentan la contracción del esfínter uretral externo acelerando la excitabilidad del núcleo de Onuf (documentos no patentados nº 1 y 2).

[0007] Si bien la duloxetina de SNRI supuestamente resultó ser eficaz contra la incontinencia urinaria de esfuerzo en un estudio clínico, también se informó acerca de reacciones adversas -y no deseadas- al medicamento como intentos de suicidio. Los países en los que la duloxetina está aprobada como agente terapéutico contra la incontinencia urinaria se limitan al continente europeo. Si bien en un estudio preclínico la nisoxetina de NRI supuestamente aumentó la presión interna de la uretra y mejoró la incontinencia provocada por los estornudos (documento no patentado nº 2), no se ha llevado a cabo ningún estudio clínico sobre la incontinencia urinaria de esfuerzo. La (S,S)-reboxetina de NRI supuestamente aumentó la resistencia uretral en un estudio clínico y supuestamente es eficaz contra la incontinencia urinaria de esfuerzo (documentos no patentados nº 3 y 4), pero aún no ha recibido la aprobación de comercialización farmacéutica como agente terapéutico contra la incontinencia urinaria.

[0008] Los medicamentos que tienen un efecto agonista del receptor α_1 contraen la uretra a través de los receptores α_1 presentes en el músculo liso uretral y en un estudio clínico se ha demostrado que son eficaces contra la incontinencia urinaria de esfuerzo, pero aún no han recibido la aprobación de comercialización farmacéutica como agentes terapéuticos contra la incontinencia urinaria de esfuerzo debido a algunas reacciones cardiovasculares adversas a los medicamentos, como una elevada presión sanguínea (documento no patentado nº 5).

[0009] Tal y como se ha señalado anteriormente, aumentar la resistencia uretral para mantener el control sobre la incontinencia urinaria parece ser una terapia farmacológica eficaz contra la incontinencia urinaria de esfuerzo, y se han estudiado al respecto diversos fármacos o medicamentos basados en diferentes mecanismos de acción. No obstante, debido a los problemas como las reacciones adversas a los medicamentos, aún no se ha aprobado globalmente ningún agente terapéutico contra la incontinencia, de manera que el desarrollo de un agente terapéutico contra la incontinencia urinaria de esfuerzo basado en un mecanismo de acción novedoso sería enormemente positivo.

[0010] El esfínter uretral externo y el músculo del suelo pélvico que sujeta las estructuras relacionadas con la vejiga, la uretra y similares son tipos de músculos esqueléticos. Las miofibrillas, que son órganos contráctiles de los músculos esqueléticos, unen unas unidades denominadas sarcómeros que contienen filamentos delgados de actina y filamentos gruesos de actina. El músculo esquelético se contrae por la interacción repetida de un filamento de actina y un filamento de miosina, de tal manera que ambos filamentos se deslizan uno al lado del otro.

[0011] La respuesta contráctil del músculo esquelético es causada por la liberación de iones de calcio del retículo sarcoplásmico intracelular según la excitación del nervio motor somático que controla cada músculo esquelético. El hecho de que los iones de calcio se unan a un complejo de troponina, que es una proteína componente de un filamento de actina, modifica la estructura del complejo de troponina para permitir que el filamento de actina interactúe con un filamento de miosina. De este modo, el complejo de troponina actúa en el filamento de actina como una proteína reguladora que regula la respuesta contráctil del músculo esquelético, que depende de la concentración de iones de calcio.

[0012] Los músculos esqueléticos se clasifican en músculos de contracción rápida y músculos de contracción lenta, de manera que los músculos rápidos se caracterizan funcionalmente por una tasa o ritmo contráctil más rápido y una mayor tensión muscular que los músculos lentos. Los complejos de troponina combinan diferentes isoformas de troponina en los músculos rápidos y lentos para formar complejos de troponina de músculos rápidos y músculos lentos.

[0013] Se sabe que los medicamentos que provocan una activación de la troponina de los músculos esqueléticos rápidos actúan sobre los complejos de troponina de los músculos rápidos para aumentar la sensibilidad de los complejos de troponina a los iones de calcio intracelular, de manera que también aumenta la fuerza contráctil de los músculos rápidos (documento no patentado nº 6).

[0014] 1-[2-({[Trans-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil]metil}amino)pirimidi n-5-il]-1H-pirrol-3-carboxamida (en adelante también denominado 'compuesto A') es un compuesto que provoca una activación rápida de la troponina del músculo esquelético (documento de patente nº 1). Se ha demostrado que el compuesto A modifica hacia la izquierda la curva de concentración-respuesta de la concentración de los iones de calcio intracelular y la tensión muscular en las miofibrillas del diafragma de rata y el músculo extensor largo de los dedos de rata que incluyen un componente de músculo rápido (documentos de patente nºs 2 y 3). Asimismo, supuestamente el compuesto A refuerza la respuesta contráctil de un diafragma de rata inducida 'in vitro' mediante una estimulación eléctrica transmural, y también refuerza la respuesta contráctil del músculo extensor largo de los dedos mediante la estimulación eléctrica 'in vivo' del nervio fibular de rata (documentos de patente nºs 2 y 3).

[0015] El esfínter uretral externo y el músculo del suelo pélvico son músculos esqueléticos que, según se ha informado, incluyen un componente de músculo rápido (documentos no patentados nºs 7 y 8).

DOCUMENTOS DE LA TÉCNICA ANTERIOR

DOCUMENTOS DE PATENTE

[0016]

Documento de Patente nº 1: Solicitud de Patente Internacional nº WO2011/133888.
Documento de Patente nº 2: Solicitud de Patente Internacional nº WO2013/155262.
Documento de Patente nº 3: Solicitud de Patente Internacional nº WO2013/151938.

DOCUMENTOS NO PATENTADOS

[0017]

Documento no patentado nº 1: 'Int. Urogynecol. J.', 14(6), 367-372 (2003).
 Documento no patentado nº 2: 'Am. J. Physiol. Renal. Physiol.', 292(2), 639-646 (2007).
 Documento no patentado nº 3: 'J. Urol.', 181(6), 2628-2633 (2009).
 Documento no patentado nº 4: 'American Urological Association', doc. ('poster') 1667 (2008).
 Documento no patentado nº 5: 'Urology', 62(4 Supl. 1), 31-38 (2003).
 Documento no patentado nº 6: 'Nat. Med.', 18(3), 452-455 (2012).
 Documento no patentado nº 7: 'Acta Neuropathol.', 60(3-4), 278-282 (1983).
 Documento no patentado nº 8: 'Neurourol. Urodyn.', 17(3), 197-205 (1998).

RESUMEN DE LA INVENCION

PROBLEMAS QUE LA INVENCION PRETENDE RESOLVER

[0018] El problema que la invención pretende resolver es proporcionar una composición farmacéutica novedosa para la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria; en un aspecto, una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo y, en otro aspecto, una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria mixta; de manera que la composición difiere de los fármacos o medicamentos convencionales.

MODO DE RESOLVER LOS PROBLEMAS

[0019] Como resultado de exhaustivos estudios para resolver estos problemas, los autores de la presente invención han descubierto que una composición farmacéutica que contiene 1-[2-({[trans-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-1H-pirrol-3-carboxamida, o una sal de esta, como ingrediente activo es útil para la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria, de modo que han perfeccionado la presente invención.

[0020] Más específicamente, la presente invención está relacionada con una composición farmacéutica que se usa en la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria; en un aspecto, una composición farmacéutica que se usa en la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo y, en otro aspecto, una composición farmacéutica que se usa en la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria mixta; que contiene 1-[2-({[trans-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-1H-pirrol-3-carboxamida, o una sal de esta, y un excipiente farmacéuticamente aceptable o una sal de este.

[0021] La presente invención también está relacionada con un agente terapéutico que se usa en la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria; en un aspecto, un agente terapéutico que se usa en la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo y, en otro aspecto, un agente terapéutico que se usa en la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria mixta; que contiene 1-[2-({[trans-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-1H-pirrol-3-carboxamida, o una sal de esta.

[0022] La presente invención también está relacionada con un agente terapéutico que se usa en la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria; en un aspecto, un agente terapéutico que se usa en la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo y, en otro aspecto, un agente terapéutico que se usa en la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria mixta; que contiene 1-[2-({[trans-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-1H-pirrol-3-carboxamida, o una sal de esta, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0023] En el presente documento también se describe el uso de 1-[2-({[trans-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-1H-pirrol-3-carboxamida, o una sal de esta, para fabricar una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria, en un aspecto, una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo y, en otro aspecto, una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria mixta; el uso de 1-[2-({[trans-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-1H-pirrol-3-carboxamida, o una sal de esta, para la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria, en un aspecto, para la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo y, en otro aspecto, para la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria mixta;

1-[2-({[trans-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-1H-pirrol-3-carboxamida, o una sal de esta, para la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria, en un aspecto, para la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo y, en otro aspecto, para la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria mixta; y un método terapéutico para la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria, en un aspecto, un método terapéutico para la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo y, en otro aspecto, un método terapéutico para la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria mixta, que consiste en administrar a un sujeto una dosis eficaz de 1-[2-({[trans-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-1H-pirrol-3-carboxamida, o una sal de esta. El término 'sujeto' hace referencia a un humano u otro animal que requiera la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria y, en algunos aspectos, hace referencia a un humano que requiera la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria.

EFFECTOS DE LA INVENCION

[0024] Se espera que el compuesto A, o una sal de este, que es el ingrediente activo de la composición farmacéutica de la presente invención, sea el ingrediente activo de una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria, en un aspecto, una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo y, en otro aspecto, una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria mixta, ya que el compuesto A reforzó la respuesta contráctil del esfínter uretral externo inducida mediante la estimulación eléctrica transmural de una uretra de rata extraída y reforzó la reacción para aumentar la presión interna de la uretra mediante la estimulación eléctrica de un nervio pudendo de rata.

[0025] La presente descripción incluye los contenidos de la descripción, las reivindicaciones y las ilustraciones de la Solicitud de Patente Japonesa nº 2014-183434, que es un documento prioritario para la presente solicitud.

BREVE EXPLICACIÓN DE LAS ILUSTRACIONES

[0026]

La Figura 1 (Fig. 1) es un gráfico que muestra los resultados del Ejemplo 1. El eje vertical muestra el porcentaje (%) (promedio±error estándar) de la respuesta contráctil de un esfínter uretral externo inducida por la estimulación eléctrica transmural de una uretra de rata extraída después de añadir una sustancia de prueba y antes de añadir la sustancia de prueba. * indica que se halló una diferencia significativa respecto a un grupo con solvente añadido cuando se hicieron pruebas en busca de un nivel estadístico de menos de un 5% usando el procedimiento de comparación múltiple de Dunnett ($p < 0,05$), y ** indica que se halló una diferencia significativa respecto al grupo con solvente añadido cuando se hicieron pruebas en busca de un nivel estadístico de menos de un 1% usando el mismo procedimiento ($p < 0,01$).

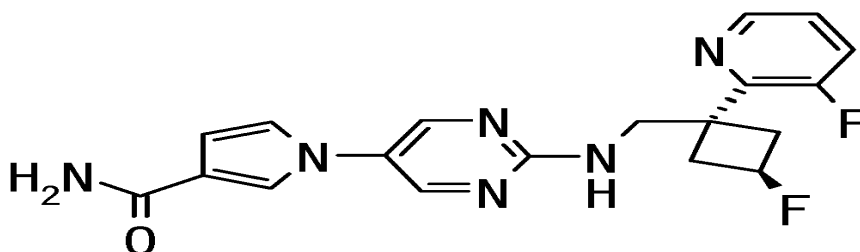
La Figura 2 es un gráfico que muestra los resultados del Ejemplo 2. El eje vertical muestra el porcentaje (%) (promedio±error estándar) de la reacción que aumenta la presión interna de la uretra inducida mediante la estimulación eléctrica del nervio pudendo de rata después de administrar una sustancia de prueba y antes de administrar la sustancia de prueba. * indica que se halló una diferencia significativa respecto a un grupo con solvente añadido cuando se hicieron pruebas en busca de un nivel estadístico de menos de un 1% usando el procedimiento de comparación múltiple de Dunnett ($p < 0,01$), y ** indica que se halló una diferencia significativa respecto a un grupo con solvente añadido cuando se hicieron pruebas en busca de un nivel estadístico de menos de un 0,1% usando el procedimiento de comparación múltiple de Dunnett ($p < 0,001$).

REALIZACIÓN DE LA INVENCION

[0027] La presente invención se describirá con detalle a continuación.

[0028] Tal y como se ha explicado previamente, el compuesto A tiene el nombre químico de 1-[2-({[Trans-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil]metil]amino}pirimidin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida, y es el compuesto químico que se describe en el ejemplo 14 del documento de patente nº 1 mencionado previamente. La estructura química del compuesto A es la siguiente:

Representación química 1



[0029] En la presente especificación, la 'incontinencia urinaria' es un trastorno en el que se pierde orina de forma involuntaria; los ejemplos incluyen la incontinencia urinaria de esfuerzo, la incontinencia urinaria de urgencia, la incontinencia urinaria mixta, la incontinencia urinaria funcional y la incontinencia urinaria refleja.

[0030] La 'incontinencia urinaria de esfuerzo' es un trastorno en el que se pierde orina de forma involuntaria, independientemente de la contracción de la vejiga, de manera que hay una elevada presión abdominal que está asociada con la tos, los estornudos, el movimiento y similares, y la 'incontinencia urinaria de urgencia' es un trastorno en el que se pierde orina de forma involuntaria después de experimentar un deseo -o necesidad- de orinar que es fuerte, irresistible y repentino (urgencia urinaria). La 'incontinencia urinaria mixta' es un trastorno que aúna la

incontinencia urinaria de esfuerzo y la incontinencia urinaria de urgencia.

[0031] La solicitud de la composición farmacéutica de la presente invención es para la incontinencia urinaria, en un aspecto, para la incontinencia urinaria de esfuerzo o la incontinencia urinaria mixta, en otro aspecto, para la incontinencia urinaria de esfuerzo y, en otro aspecto, para la incontinencia urinaria mixta. La solicitud de la composición farmacéutica de la presente invención es para enfermedades que pueden prevenirse o tratarse mediante la contracción reforzada del esfínter uretral externo.

[0032] La presente invención se compone de lo siguiente:

(1) Una composición farmacéutica que se usa para la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria y que contiene el compuesto A y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, una composición farmacéutica que se usa para la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo y que contiene el compuesto A y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, una composición farmacéutica que se usa para la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria mixta y que contiene el compuesto A y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

(2) Un agente que se usa para la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria y que contiene el compuesto A. En un aspecto, un agente que se usa para la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo y que contiene el compuesto A. En otro aspecto, un agente que se usa para la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria mixta y que contiene el compuesto A.

(3) El compuesto A, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria. En un aspecto, el compuesto A, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo. En otro aspecto, el compuesto A, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria mixta.

[0033] El compuesto A, o una sal del mismo, pueden obtenerse siguiendo el método que se describe en el ejemplo 14 del documento de patente nº 1 citado anteriormente (Solicitud de Patente Internacional nº WO2011/133888), o mediante una modificación de este método.

[0034] Una 'sal del compuesto A' es una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del compuesto A; más específicamente, es una sal de adición de ácido con una sal inorgánica como ácido hidroclicó, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico, o una sal orgánica como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido málico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido láctico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido esteárico o ácido salicílico. El 'compuesto A o una sal de este' incluye los solvatos del compuesto A, específicamente, por ejemplo, un hidrato o un etanolato; y las sales de adición de ácido de solvatos del compuesto A.

[0035] Una modalidad del 'compuesto A o una sal de este' es el compuesto A.

[0036] Una composición farmacéutica que contiene el compuesto A, o una sal del mismo, puede prepararse con un método que se usa habitualmente utilizando un excipiente usado habitualmente en este campo; es decir, un excipiente farmacológico, un vehículo o portador farmacológico o similares.

[0037] La composición puede administrarse por vía oral usando un comprimido, una pastilla, una cápsula, gránulos, un polvo, un líquido o similares, o por cualquier vía que no sea oral, como, por ejemplo, intraarticular, intravesicular, intravenosa o intramuscular, o mediante una inyección, un supositorio, una solución transdérmica, un ungüento, un parche transdérmico, una solución transmucosa, un parche transmucoso o un inhalante.

[0038] Los comprimidos, los polvos, los gránulos o similares se usan como composición sólida para la administración oral. Uno o más ingredientes activos de esta composición sólida se mezclan con al menos un excipiente inerte. La composición puede contener aditivos inertes, como un lubricante o un desintegrador, un estabilizador o un solubilizante, según los métodos convencionales. Los comprimidos o las cápsulas pueden revestirse -si es necesario- con un revestimiento de azúcar o una película de material entérico o gastroentérico.

[0039] Una composición líquida de administración oral contiene una emulsión, una solución, una suspensión, un jarabe, un elixir -o similares- que sean farmacéuticamente aceptables, y contiene un diluyente -o disolvente- que se usa habitualmente, como agua purificada o etanol. La composición líquida también puede contener un solubilizante diferente al diluyente inerte, un hidratante, un adyuvante como una suspensión, un edulcorante, un saborizante, una fragancia o un conservante.

[0040] Una inyección de administración no oral contiene un solvente acuoso o no acuoso, una suspensión o una emulsión esterilizados. Los solventes acuosos incluyen, por ejemplo, agua destilada para inyectarse o suero fisiológico. Los solventes no acuosos incluyen, por ejemplo, los alcoholes como el etanol. Estas composiciones

también pueden contener un agente de tonicidad, un conservante, un hidratante, un emulsionante, un dispersante, un estabilizador o un solubilizante. La composición se esteriliza, por ejemplo, filtrándola por un filtro de retención de bacterias o irradiándola. La composición también puede fabricarse en forma de composición sólida esterilizada, y disolverse o suspenderse en agua esterilizada o un solvente de inyección esterilizado antes de usarse.

[0041] En el caso de las dosis orales estándares, la dosis diaria adecuada es de alrededor de 0,001-100 mg/kg, preferiblemente 0,01-30 mg/kg y, más preferiblemente, 0,1-10 mg/kg por peso corporal, de manera que se administra de una sola vez o se divide y se administra en 2-4 veces. En el caso de las dosis intravenosas, de 0,0001-10 mg/kg por peso corporal, se administran una vez al día o se dividen y se administran varias veces al día. En cuanto a los agentes transmucosos, se administran alrededor de 0,001-100 mg/kg por peso corporal. La dosis puede determinarse adecuadamente dependiendo de las condiciones individuales del sujeto y teniendo en cuenta sus síntomas, su edad y su sexo.

[0042] Si bien esto diferirá dependiendo de la vía de administración, la forma de la dosis, el sitio de administración y el tipo de excipientes y aditivos, la composición farmacéutica de la presente invención contiene un 0,01-99 en porcentaje de peso -y, en algunas modalidades, un 0,01-50 en porcentaje de peso- de compuesto A, o una sal de este, como ingrediente activo.

[0043] La composición farmacéutica de la presente invención puede usarse en combinación con diversos tipos de agentes terapéuticos que se consideran eficaces contra la incontinencia urinaria, especialmente la incontinencia urinaria de esfuerzo o la incontinencia urinaria mixta. El agente terapéutico puede administrarse de forma simultánea, posteriormente de forma separada o después de un período de tiempo arbitrario. Si se administra de forma simultánea, el agente terapéutico puede prepararse o formularse junto con la composición farmacéutica o de forma separada de esta.

EJEMPLOS

[0044] Los efectos farmacológicos de la composición farmacéutica de la presente invención se confirmaron mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Prueba para evaluar la acción de refuerzo del compuesto A sobre la respuesta contráctil del esfínter uretral externo inducida mediante la estimulación eléctrica transmural utilizando una uretra de rata extraída.

Método experimental

[0045] La uretra se extrajo de una rata hembra SD de 10 semanas (Japan SLC, Inc.). La uretra extraída se abrió verticalmente, y después se cortó para obtener tiras de muestra con una anchura de alrededor de 3 mm que se colgaron en una dirección circular en recipientes de tejido de 10 mL rellenos con un 'buffer' o tampón de Krebs-Henseleit. El tampón de Krebs-Henseleit se aireó con un 95% de O₂ y un 5% de CO₂, y se mantuvo caliente a 37° C. La tensión en reposo se estableció en alrededor de 0,5 g, y se registró la contracción isométrica usando un transductor de tensión (TB-611T; Nihon Kohden), un amplificador (AP-621G; Nihon Kohden) y una interfaz (PowerLab 8/30; AD Instruments). Después de que se hubo estabilizado la tensión en reposo, se confirmó la respuesta contráctil (mg) del esfínter uretral externo mediante estimulación eléctrica transmural (voltaje de la estimulación: 20 V; ancho o amplitud de pulsos: 30 µs; frecuencia de estimulación: 0,2 Hz; tiempo de estimulación: 15 s). Después de provocar tres veces la respuesta contráctil del esfínter uretral externo a intervalos de 30 segundos mediante estimulación eléctrica transmural (voltaje de la estimulación: 20 V; ancho o amplitud de pulsos: 30 µs; frecuencia de estimulación: 20 Hz; tiempo de estimulación: 1 s) en ausencia de la sustancia de prueba, se añadió a los recipientes de tejidos un solvente (dimetilsulfóxido: DMSO) o el compuesto A disuelto en DMSO hasta unas concentraciones finales de 10 o 30 µmol/L, y 15 minutos más tarde se provocó tres veces la respuesta contráctil a intervalos de 30 segundos mediante estimulación eléctrica transmural en las mismas condiciones. Se calculó el promedio de las respuestas contráctiles -por estimulación eléctrica- tres veces antes y después de añadir la sustancia de prueba, y se calculó para cada grupo de concentración el porcentaje de las respuestas contráctiles después de añadir la sustancia de prueba en comparación con las respuestas contráctiles antes de añadir la sustancia de prueba. Después de realizar la prueba n = 6 en cada grupo, los grupos a los que se había añadido el compuesto A se compararon el (los) grupo(s) al (a los) que se había añadido solvente mediante el procedimiento de comparación múltiple de Dunnett, y se observaron diferencias significativas cuando p < 0,05.

Efecto(s)

[0046] Tal y como se muestra en la Figura 1 (Fig. 1), el compuesto A reforzó la respuesta contráctil del esfínter uretral externo inducida mediante la estimulación eléctrica transmural de una uretra de rata extraída.

Ejemplo 2

Prueba para evaluar la acción de refuerzo del compuesto A sobre la reacción para aumentar la presión interna de la uretra inducida mediante la estimulación eléctrica del nervio pudendo de rata.

Método experimental

[0047] Unas ratas hembra SD (Japan SLC, Inc.) que tenían un peso corporal de 200-350 g se anestesiaron con uretano (1,2 g/kg, sc; Sigma-Aldrich) y se colocó un catéter (PE-50; Becton Dickinson) en la vena yugular para administrar la sustancia de prueba. Se llevaron a cabo laparotomías y se abrió la cúpula de la vejiga para permitir la descarga de la orina de la vejiga. Un catéter transductor de presión con microchip (3,5Fr; Millar Instruments) se introdujo desde el orificio uretral externo hacia la vejiga para medir la presión interna de la uretra. Las ratas se colocaron boca abajo, se les abrió la espalda y diversos nervios pudendos izquierdos y derechos se aislaron y se mantuvieron en su sitio con electrodos de estimulación. El catéter transductor de presión con microchip se conectó a un amplificador (AP-601G; Nihon Kohden) y una interfaz (PowerLab 8/30; AD Instruments), y la parte del transductor de presión situada dentro de la uretra se fijó en un punto cercano al sitio que presentaba la mayor presión interna de la uretra (a alrededor de 10-15 mm del orificio uretral) mientras se medía la presión interna de la uretra. Los nervios pudendos se estimularon eléctricamente (voltaje de la estimulación: un máximo de 10 V; ancho o amplitud de pulsos: 50 μ s; frecuencia de estimulación: 20 Hz; tiempo de estimulación: 400 ms) cada minuto y, después de confirmar una reacción estable que aumentaba la presión interna de la uretra (mmHg), un solvente (13,3% de DMSO, 13,3% de polietilenglicol 400, 13,3% de Tween 20 y 60% de agua destilada) o el compuesto A disuelto en el solvente a 1 mL/kg se administraron por vía intravenosa hasta unas dosis finales de 3 o 10 mg/kg. Se calculó el promedio de las reacciones para aumentar la presión interna de la uretra mediante estimulación eléctrica tres minutos antes de administrar la sustancia de prueba como el nivel previo a la administración de la sustancia de prueba, y se calculó para cada uno de los grupos de tratamiento el porcentaje de las reacciones para aumentar la presión interna de la uretra mediante estimulación eléctrica unos tres minutos después de administrar la sustancia de prueba en comparación con el valor previo a la administración de la sustancia de prueba. Después de realizar la prueba $n = 6$ en cada grupo, los grupos del compuesto A se compararon con el grupo del solvente mediante el procedimiento de comparación múltiple de Dunnett, y se observaron diferencias significativas cuando $p < 0,05$.

Efecto(s)

[0048] Tal y como se muestra en la Figura 2, el compuesto A reforzó la reacción para aumentar la presión interna de la uretra mediante la estimulación eléctrica del nervio pudendo de rata.

[0049] Tal y como se ha explicado previamente, el compuesto A aumenta claramente la presión interna de la uretra reforzando la fuerza contráctil del esfínter uretral externo, que depende de los estímulos del nervio dominante del esfínter uretral externo, lo cual sugiere que la incontinencia urinaria puede controlarse aumentando la resistencia uretral. Por consiguiente, se espera que el compuesto A -que provoca la activación de la troponina de los músculos rápidos- sea un agente terapéutico y/o un profiláctico para la incontinencia urinaria, especialmente la incontinencia urinaria de esfuerzo o la incontinencia urinaria mixta.

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

[0050] Se espera que el compuesto A, o una sal de este, que es el ingrediente activo de la composición farmacéutica de la presente invención, sea el ingrediente activo de una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria, en un aspecto, una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo y, en otro aspecto, una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria mixta.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Un agente terapéutico para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria, de manera que el agente terapéutico comprende 1-[2-({[trans-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-1H-pirrol-3-carboxamida o una sal de este compuesto.
- 10 **2.** Una composición farmacéutica para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria, de manera que la composición farmacéutica comprende 1-[2-({[trans-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-1H-pirrol-3-carboxamida o una sal de este compuesto y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 **3.** El agente terapéutico para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, de manera que la incontinencia urinaria es incontinencia urinaria de esfuerzo.
- 20 **4.** El agente terapéutico para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, de manera que la incontinencia urinaria es incontinencia urinaria mixta.
- 25 **5.** La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, de manera que la composición se administra por vía oral.
- 30 **6.** La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, de manera que la composición se administra por vía oral usando un comprimido, una pastilla, una cápsula, gránulos, un polvo o un líquido.
- 35 **7.** La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, de manera que la composición se administra por vía oral usando comprimidos o cápsulas revestidos con un revestimiento de azúcar o una película de material entérico o gastroentérico.
- 40 **8.** La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, de manera que la composición se administra por vía oral usando un líquido que contiene una emulsión, una solución, una suspensión, un jarabe y un elixir que sean farmacéuticamente aceptables y un diluyente -o disolvente- que se use habitualmente, como agua purificada o etanol.
- 45 **9.** La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, de manera que el líquido también comprende un solubilizante diferente al diluyente inerte, un hidratante, un adyuvante como una suspensión, un edulcorante, un saborizante, una fragancia o un conservante.
- 50 **10.** La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, de manera que la composición no se administra por vía oral.
- 55 **11.** La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, de manera que la composición se administra por una vía que no sea oral, como, por ejemplo, una vía intraarticular, o mediante una inyección, un supositorio, una solución transdérmica, un ungüento, un parche transdérmico, una solución transmucosa, un parche transmucoso o un inhalante.
- 60 **12.** La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, de manera que la composición se administra por una vía que no sea oral usando una inyección, de manera que la inyección contiene un solvente acuoso o no acuoso, una suspensión o una emulsión esterilizados.
- 65 **13.** 1-[2-({[trans-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-1H-pirrol-3-carboxamida, o una sal de este compuesto, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la incontinencia urinaria.
- 70 **14.** 1-[2-({[trans-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-1H-pirrol-3-carboxamida, o una sal de este compuesto, para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, de manera que la incontinencia urinaria es incontinencia urinaria de esfuerzo.
- 75 **15.** 1-[2-({[trans-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-1H-pirrol-3-carboxamida, o una sal de este compuesto, para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, de manera que la incontinencia urinaria es incontinencia urinaria mixta.

Fig. 1

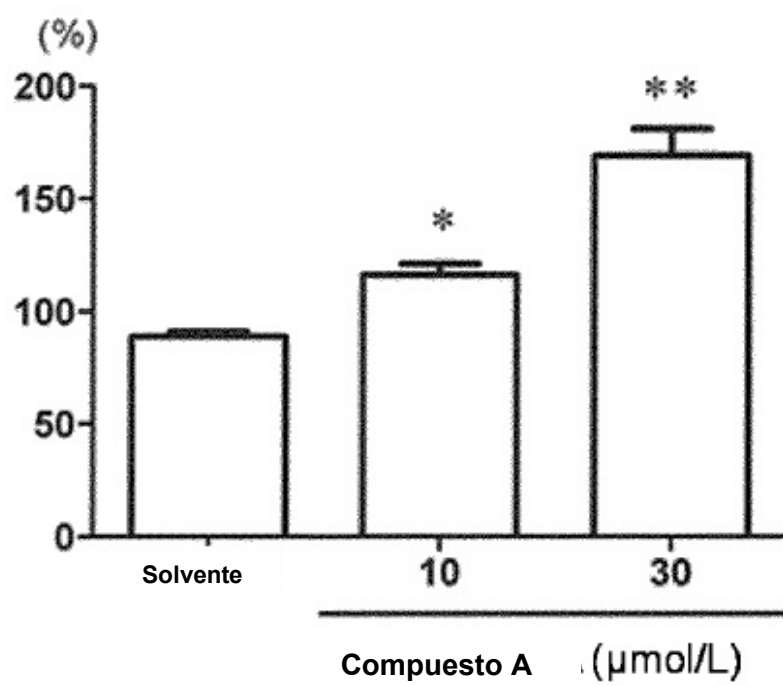


Fig. 2

