

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 983 998**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 13/10 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.05.2019** **PCT/JP2019/021649**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.11.2019** **WO19225768**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.05.2019** **E 19733885 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2024** **EP 3801546**

54 Título: **Compuesto de indol para tratar la cistitis intersticial**

30 Prioridad:

25.05.2018 JP 2018100671

28.12.2018 JP 2018246392

18.04.2019 US 201962835675 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.10.2024

73 Titular/es:

JAPAN TOBACCO INC. (100.0%)
1-1, Toranomom 4-chome
Minato-kuTokyo 105-6927, JP

72 Inventor/es:

UEDA, YOSHIFUMI;
MATSUSHITA, MUTSUYOSHI;
KITAGAWA, YOSHIHIRO;
MATSUO, AKIRA;
MAEKAWA, TATSUYA;
TAKIGAWA, SOTARO;
WATANABE, HIROMITSU;
MIYAGAWA, NAOKI;
HAMADA, YUJI y
HONDO, TETSUYA

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 983 998 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

Compuesto de indol para tratar la cistitis intersticial

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere al uso medicinal de N-[2-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1H-indol-6-il]-N-metil-(2S)-2-(morfolin-4-il)propanamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como agente terapéutico o agente profiláctico para la cistitis intersticial, el síndrome de vejiga dolorosa, el síndrome de dolor de vejiga o el síndrome de dolor pélvico crónico.

Antecedentes

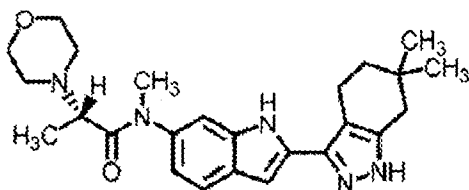
- 10 En términos fisiológicos, las señales de dolor desempeñan un papel clave como sistema de advertencia para un organismo, pero el dolor "patológico" afecta adversamente a un organismo y disminuye la calidad de vida. Los opioides (analgésicos narcóticos tales como la morfina), los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), el paracetamol y otros agentes tales como duloxetina y pregabalina se usan para la terapia del dolor. Sin embargo, el tratamiento del dolor mediante los agentes analgésicos actuales no es suficiente. Además, los opioides, aunque se consideran los más eficaces de los agentes analgésicos, están asociados a una epidemia creciente de abuso, dependencia y
- 15 sobredosis en muchos países.

- La cistitis intersticial es una enfermedad que está asociada con inflamación crónica inespecífica de la vejiga, y presenta síntomas tales como micción frecuente, aumento del deseo de orinar, urgencia urinaria y/o dolor de vejiga, y produce un marcado deterioro de la calidad de vida. La cistitis intersticial asociada con dolor o una afección en la que se sospecha cistitis intersticial se incluye algunas veces en el síndrome de vejiga dolorosa, el síndrome de dolor de vejiga o el síndrome de dolor pélvico crónico. Las tres condiciones de (1) la presencia de síntomas de las vías urinarias inferiores tales como micción frecuente, vejiga hipersensible y/o dolor de vejiga, (2) la capacidad de confirmar lesiones endoscópicas de la vejiga resultantes de úlceras de Hunner y/o hemorragia después de la dilatación de la vejiga, y (3) el hecho de que otros trastornos tales como infección, tumor maligno o cálculos urinarios sean excluibles es un ejemplo de un patrón de diagnóstico para la cistitis intersticial. La cistitis intersticial se clasifica ampliamente como de tipo Hunner, que presenta úlceras de Hunner, o de tipo no Hunner, que no presenta úlceras de Hunner.
- 20
- 25

La N-[2-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1H-indol-6-il]-N-metil-(2S)-2-(morfolin-4-il)propanamida se conoce a partir del documento US2011/306599, pero no su uso para el tratamiento o la prevención de la cistitis intersticial, el síndrome de vejiga dolorosa, el síndrome de dolor de vejiga o el síndrome de dolor pélvico crónico.

Sumario

- 30 La presente descripción se basa, al menos en parte, en el descubrimiento de los inventores de que la N-[2-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1H-indol-6-il]-N-metil-(2S)-2-(morfolin-4-il)propanamida (denominada en la presente memoria "Compuesto A") reduce la sensibilidad al dolor. Basándose en este descubrimiento, puede usarse el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como una medicación eficaz para tratar o prevenir el dolor.
- 35 La invención se basa, al menos en parte, en el descubrimiento de los inventores de que el Compuesto A reduce la gravedad de la cistitis intersticial. Basándose en este descubrimiento, puede usarse el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como una medicación eficaz para tratar o prevenir la cistitis intersticial, el síndrome de vejiga dolorosa, el síndrome de dolor de vejiga o el síndrome de dolor pélvico crónico. En la presente memoria se describe un método para el uso en el tratamiento o la prevención del dolor en un sujeto humano que lo necesita, en el que el método comprende administrar al sujeto humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto representado por la siguiente fórmula química estructural:
- 40



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 45 La presente descripción también incluye una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis del dolor que contiene el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente descripción también incluye el uso del Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la producción de un agente terapéutico o agente profiláctico para el dolor.

La presente descripción también incluye el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en el tratamiento o la profilaxis del dolor.

La presente descripción también incluye un agente terapéutico o agente profiláctico para el dolor que comprende el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En algunas realizaciones, el dolor es dolor neuropático.
En algunas realizaciones, el dolor es dolor nociceptivo.
En algunas realizaciones, el dolor es dolor mixto.
En algunas realizaciones, el dolor es dolor inflamatorio, dolor musculoesquelético o dolor causado por el cáncer.
En algunas realizaciones, el dolor es dolor de osteoartritis.
- 10 En algunas realizaciones, el dolor es dolor de la parte baja de la espalda.
En algunas realizaciones, el dolor es dolor de cistitis intersticial.
En algunas realizaciones, el dolor es dolor de neuropatía periférica diabética.
En algunas realizaciones, el dolor es dolor de artritis reumatoide.
En algunas realizaciones, el dolor no es dolor de artritis reumatoide.
- 15 En algunas realizaciones, el dolor no es dolor de cistitis intersticial.
En algunas realizaciones, el dolor no es dolor de artritis reumatoide o cistitis intersticial.
En algunas realizaciones, el dolor es por el síndrome de vejiga dolorosa, el síndrome de dolor de vejiga o el síndrome de dolor pélvico crónico.
- 20 En algunas realizaciones, el dolor está asociado con inflamación, pancreatitis, cálculos renales, dolor de cabeza, dismenorrea, dolor musculoesquelético, esguince, dolor visceral, quiste ovárico, prostatitis, cistitis, enfermedad inflamatoria intestinal, dolor postquirúrgico, migraña, neuralgia trigeminal, quemaduras, heridas, traumatismo, neuralgia postherpética, una enfermedad musculoesquelética, espondilitis anquilosante, una patología periarticular, cáncer, metástasis óseas, VIH, infarto de miocardio, fractura, gota, articulaciones, ciática, una crisis de células falciformes, endometriosis, fibromialgia, dolor por incisión, eritromelalgia, melanoma maligno, síndrome de Sjögren, asma, prostatitis bacteriana crónica, fibroides uterinos, vulvodinia, dolor del miembro fantasma, avulsión radicular,
- 25 dolor neuropático diabético, mononeuropatía traumática dolorosa, polineuropatía dolorosa, un síndrome de dolor central, dolor por movimiento repetitivo, dolor miofascial, dolor perioperatorio, dolor crónico, angina, hiperalgesia primaria, hiperalgesia secundaria, alodinia primaria, alodinia secundaria, osteoporosis, síndrome del intestino irritable, pulpitis, una contusión de la piel, tendinitis, cólico, apendicitis, enfermedad ulcerosa péptica, distensión de la vejiga,
- 30 un moratón, peritendinitis, hombro congelado, fractura por compresión espinal, compresión espinal, estenosis espinal, hernia de disco espinal, síndrome cervicobranquial, fractura por estallido espinal, dolor después de exodoncia, oclusión arterial aguda o eritromelalgia.
En algunas realizaciones, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía oral.
En algunas realizaciones, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra una vez al día.
- 35 En algunas realizaciones, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía oral una vez al día.
En algunas realizaciones, el dolor es dolor moderado.
En algunas realizaciones, el dolor es dolor de moderado a grave.
En algunas realizaciones, el dolor es dolor grave.
- 40 En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable es un monohidrócloruro.
En algunas realizaciones, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía oral y el dolor es dolor moderado.
En algunas realizaciones, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía oral y el dolor es dolor de moderado a grave.

En algunas realizaciones, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía oral y el dolor es dolor grave.

En algunas realizaciones, se administra por vía oral un monohidrocloreto del compuesto y el dolor es dolor moderado.

5 En algunas realizaciones, se administra por vía oral un monohidrocloreto del compuesto y el dolor es dolor de moderado a grave.

En algunas realizaciones, se administra por vía oral un monohidrocloreto del compuesto y el dolor es dolor grave.

En algunas realizaciones, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía oral a una dosis equivalente a como mínimo 50 mg del compuesto.

10 En algunas realizaciones, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía oral a una dosis equivalente a aproximadamente 50-400 mg del compuesto.

En algunas realizaciones, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía oral a una dosis equivalente a aproximadamente 50-200 mg del compuesto.

En algunas realizaciones, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía oral a una dosis equivalente a aproximadamente 75-200 mg del compuesto.

15 En algunas realizaciones, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía oral a una dosis equivalente a aproximadamente 75-150 mg del compuesto.

En algunas realizaciones, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía oral a una dosis equivalente a aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg o aproximadamente 150 mg del compuesto.

20 En algunas realizaciones, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra una vez al día (por ejemplo, a una dosis equivalente de aproximadamente 50-200 mg del compuesto) y da como resultado una concentración mínima ($C_{\text{mínima}}$) media del compuesto de aproximadamente 100 ng/ml a aproximadamente 550 ng/ml durante al menos aproximadamente 12 semanas.

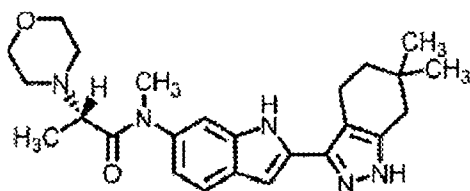
25 En algunas realizaciones, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra una vez al día (por ejemplo, a una dosis equivalente de aproximadamente 50 mg del compuesto) y da como resultado una concentración mínima ($C_{\text{mínima}}$) media del compuesto de aproximadamente 100 ng/ml a aproximadamente 150 ng/ml durante al menos aproximadamente 12 semanas.

30 En algunas realizaciones, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra una vez al día (por ejemplo, a una dosis equivalente de aproximadamente 100 mg del compuesto) y da como resultado una concentración mínima ($C_{\text{mínima}}$) media del compuesto de aproximadamente 150 ng/ml a aproximadamente 250 ng/ml durante al menos aproximadamente 12 semanas.

35 En algunas realizaciones, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra una vez al día (por ejemplo, a una dosis equivalente de aproximadamente 150 mg del compuesto) y da como resultado una concentración mínima ($C_{\text{mínima}}$) media del compuesto de aproximadamente 250 ng/ml a aproximadamente 350 ng/ml durante al menos aproximadamente 12 semanas.

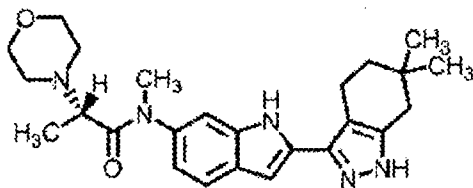
En algunas realizaciones, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra una vez al día (por ejemplo, a una dosis equivalente de aproximadamente 200 mg del compuesto) y da como resultado una concentración mínima ($C_{\text{mínima}}$) media del compuesto de aproximadamente 300 ng/ml a aproximadamente 550 ng/ml durante al menos aproximadamente 12 semanas.

40 En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto representado por la siguiente fórmula química estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en el tratamiento o la prevención de la cistitis intersticial en un sujeto humano que lo necesita, administrando al sujeto humano una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también se refiere a un compuesto representado por la siguiente fórmula química estructural:



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en el tratamiento o la prevención de la vejiga hiperactiva o la cistitis en una infección del tracto urinario en un sujeto humano que lo necesita, administrando al sujeto humano una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también incluye una composición farmacéutica para el uso en el tratamiento o la profilaxis de la cistitis intersticial (o la vejiga hiperactiva o la cistitis en una infección del tracto urinario) que contiene el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 La presente invención también incluye el uso del Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la producción de un agente terapéutico o agente profiláctico para la cistitis intersticial (o la vejiga hiperactiva o la cistitis en una infección del tracto urinario).

La presente invención también incluye el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en el tratamiento o la profilaxis de la cistitis intersticial (o la vejiga hiperactiva o la cistitis en una infección del tracto urinario).

- 15 La presente invención también incluye un agente terapéutico o agente profiláctico para la cistitis intersticial (o la vejiga hiperactiva o la cistitis en una infección del tracto urinario) que comprende el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 En algunas realizaciones, la cistitis intersticial se caracteriza por al menos un síntoma seleccionado del grupo que consiste en micción frecuente, nicturia, urgencia urinaria, aumento del deseo de orinar, vejiga hipersensible, malestar de la vejiga, dolor de la vejiga e inflamación de la vejiga.

En algunas realizaciones, la cistitis intersticial es una cistitis intersticial de tipo Hunner o una cistitis intersticial de tipo no Hunner.

En algunas realizaciones, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía oral.

En algunas realizaciones, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra una vez al día.

- 25 En algunas realizaciones, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía oral una vez al día.

En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable es un monohidrocloruro.

En algunas realizaciones, se administra por vía oral un monohidrocloruro del compuesto.

En algunas realizaciones, se administra por vía oral un monohidrocloruro del compuesto una vez al día.

- 30 En algunas realizaciones, se administra por vía oral el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo a una dosis equivalente a como mínimo 50 mg del compuesto.

- 35 En algunas realizaciones, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía oral a una dosis equivalente a aproximadamente 50-400 mg del compuesto. Por ejemplo, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en algunas realizaciones por vía oral a una dosis equivalente a aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg o aproximadamente 400 mg del compuesto.

Breve descripción de los dibujos

- 40 La Fig. 1 muestra los umbrales de dolor de ratas del modelo de CIA a las que se administró por vía oral un vehículo, o un monohidrocloruro del Compuesto A en una cantidad equivalente a 10 mg/kg o 30 mg/kg del Compuesto A, y ratas normales a las que se administró por vía oral un vehículo.

- 45 Las Figuras 2A-2C son gráficos que representan la cantidad de cambio desde el valor inicial en el dolor según la escala de clasificación numérica (NRS), después del tratamiento con el placebo o un monohidrocloruro del Compuesto A, al final del tratamiento (FdT; Figura 2A), a las 2 semanas (Figura 2B) y a las 12 semanas (Figura 2C).

Las Figuras 3A-3C son gráficos que representan el porcentaje de pacientes que logran al menos una mejora del 30% del dolor, después del tratamiento con el placebo o un monohidrocloruro del Compuesto A, al FdT (Figura 3A), a las 2 semanas (Figura 3B), y a las 12 semanas (Figura 3C).

5 Las Figuras 4A-4C son gráficos que representan el porcentaje de pacientes que logran al menos una mejora del 50% del dolor, después del tratamiento con el placebo o un monohidrocloruro del Compuesto A, al FdT (Figura 4A), a las 2 semanas (Figura 4B), y a las 12 semanas (Figura 4C).

Las Figuras 5A-5C son gráficos que representan el porcentaje de pacientes que logran al menos una mejora del 70% del dolor, después del tratamiento con el placebo o un monohidrocloruro del Compuesto A, al FdT (Figura 5A), a las 2 semanas (Figura 5B), y a las 12 semanas (Figura 5C).

10 Las Figuras 6A-6C son gráficos que representan la cantidad de cambio desde el inicio en las puntuaciones del índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud (HAQ-DI), después del tratamiento con el placebo o un monohidrocloruro del Compuesto A, al FdT (Figura 6A), a las 2 semanas (Figura 6B) y a las 12 semanas (Figura 6C).

15 Las Figuras 7A-7C son gráficos que representan la cantidad de cambio desde el inicio en el número de recuentos de articulaciones sensibles (TJC) en los sujetos, después del tratamiento con el placebo o un monohidrocloruro del Compuesto A, al FdT (Figura 7A), a las 2 semanas (Figura 7B) y a las 12 semanas (Figura 7C).

Las Figuras 8A-8B son gráficos que representan el cambio desde el inicio del dolor según la NRS, después del tratamiento con el placebo o un monohidrocloruro del Compuesto A, en pacientes con niveles iniciales de dolor más bajos (Figura 8A) o niveles iniciales de dolor más altos (Figura 8B).

20 La Fig. 9 es un gráfico que representa las concentraciones mínimas ($C_{\text{mínima}}$) del Compuesto A en muestras de sangre recogidas de pacientes que recibieron 50 mg, 100 mg, 150 mg o 200 mg de un Compuesto A una vez al día, medido antes de la dosificación en las semanas 2, 4, 8 y 12.

Las Figuras 10A-10B son gráficos que representan múltiplos de la exposición humana respecto de la inhibición de TrkA *in vitro* (Fig. 10A) y múltiplos de la exposición humana respecto de la inhibición de la hiperalgesia inducida por NGF en ratas (Fig. 10B).

25 La Fig. 11 muestra los tiempos de lamido de la zona abdominal inferior para los ratones del modelo de cistitis inducida por CYP a los que se administró un vehículo, un monohidrocloruro del Compuesto A o un anticuerpo anti-NGF.

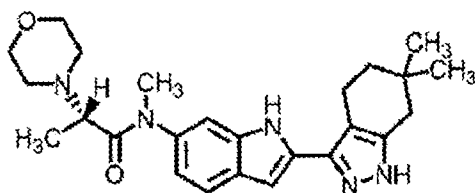
La Fig. 12A muestra el efecto del Compuesto A sobre el volumen del vaciamiento individual en ratas con cistitis inducida por CYP.

30 La Fig. 12B muestra el efecto del Compuesto A sobre el intervalo entre micciones en ratas con cistitis inducida por CYP.

Descripción detallada

Compuesto A y sales farmacéuticamente aceptables

El "Compuesto A" es N-[2-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1H-indol-6-il]-N-metil-(2S)-2-(morfolin-4-il)propanamida, y se representa mediante la siguiente fórmula química estructural:



35 Cualquier sal conocida en el campo técnico es aceptable como una "sal farmacéuticamente aceptable" siempre que no esté acompañada por una toxicidad excesiva. Específicamente, se pueden dar como ejemplos los sales con ácidos inorgánicos, los sales con ácidos orgánicos, los sales con bases inorgánicas y los sales con bases orgánicas. Se conocen diversas formas de sales farmacéuticamente aceptables en este campo, y se describen en las referencias a continuación, por ejemplo:

(a) Berge et al., J. Pharm. Sci., 66, p 1-19 (1977),

(b) Stahl et al., "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002), y

(c) Paulekuhn et al., J. Med. 50, págs. 6665-6672 (2007).

Es posible obtener las respectivas sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto A haciendo reaccionar el Compuesto A con un ácido inorgánico, un ácido orgánico, una base inorgánica o una base orgánica de acuerdo con un método conocido por sí mismo. También es aceptable que una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto A esté formada por un ácido o una base que tenga la mitad del número de moléculas del Compuesto A, el mismo número

5

de moléculas que el Compuesto A, o al menos el doble del número de moléculas del Compuesto A.

Como ejemplos de las sales con ácidos inorgánicos se proporcionan las sales con ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico.

Como ejemplos de las sales con ácidos orgánicos se proporcionan las sales con ácido acético, ácido adípico, ácido algínico, ácido 4-aminosalicílico, ácido anhidrometilen cítrico, ácido benzoico, ácido bencenosulfónico, edetato cálcico, ácido canfórico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácido edético, ácido 1,2-etanodisulfónico, dodecilsulfato, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, glucoheptonato, ácido glucónico, ácido glucurónico, glicililarsanilato, hexilresorcinato, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxi-1-etanosulfónico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido málico, ácido maleico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido metilsulfúrico, nitrato de metilo, metilenbis(ácido salicílico), ácido galactárico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 2-naftoico, ácido 1,5-naftalenodisulfónico, ácido oleico, ácido oxálico, ácido pamoico, ácido pantoténico, ácido péctico, ácido pírico, ácido propiónico, poli(ácido galacturónico), ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tánico, ácido tartárico, teoclato, ácido tiocianico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico, ácido undecanoico, ácido aspártico o ácido glutámico.

10

15

Como ejemplos de las sales con bases inorgánicas se proporcionan las sales con litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, bario, aluminio, zinc, bismuto o amonio.

20

Como ejemplos de las sales con bases orgánicas se proporcionan las sales con arecolina, betaína, colina, clemizol, etilendiamina, N-metilglucamina, N-bencilfenetilamina, tris(hidroximetil)metilamina, arginina o lisina.

Las realizaciones preferidas de una "sal farmacéuticamente aceptable" son las siguientes.

Como ejemplos de las sales con ácidos inorgánicos se proporcionan las sales con ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido bromhídrico.

25

Como ejemplos de las sales con ácidos orgánicos se proporcionan las sales con ácido oxálico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido benzoico, ácido glucurónico, ácido oleico, ácido pamoico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o ácido 2-hidroxi-1-etanosulfónico.

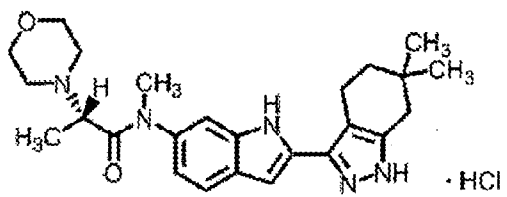
30

Como ejemplos de las sales con bases inorgánicas se proporcionan las sales con sodio, potasio, calcio, magnesio o zinc.

Como ejemplos de las sales con bases orgánicas se proporcionan las sales con tris(hidroximetil)metilamina, N-metilglucamina o lisina.

Una sal farmacéuticamente aceptable preferible del Compuesto A, entre estas, es un monohidrocloruro del Compuesto A representado por la siguiente fórmula química estructural:

35



El compuesto A y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo pueden producirse mediante el uso de un método conocido, un método descrito en los documentos WO 2011/065402 o WO 2016/002918, por ejemplo.

El compuesto A o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo pueden existir como un solvato.

40

Un "solvato" tiene una molécula de un disolvente coordinada con el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y esto abarca un hidrato. Un solvato farmacéuticamente aceptable es preferible como solvato, y los ejemplos incluyen un hidrato, un solvato de etanol o un solvato de sulfóxido de dimetilo del Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45

Específicamente, se puede dar como ejemplo un hemihidrato, monohidrato, dihidrato, o mono(etanol)solvato del Compuesto A, o un monohidrato de una sal de sodio o un 2/3(etanol)solvato de un dihidrocloruro del Compuesto A. Estos solvatos se pueden obtener de acuerdo con métodos conocidos.

El Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno de los cuales se ha purificado sustancialmente, es preferible como el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Más preferiblemente, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se ha purificado hasta una pureza de al menos el 80%.

- 5 El agente terapéutico o profiláctico para el dolor o la cistitis intersticial de la presente invención se produce, por ejemplo, de acuerdo con un método conocido en el campo técnico de las preparaciones medicinales mezclando el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con una cantidad adecuada de al menos un tipo de vehículo farmacéuticamente aceptable o similar, según sea apropiado. La cantidad de Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en dicha preparación difiere según la forma de administración, la dosis y
10 similares, pero es, por ejemplo, del 0,1 al 100% en peso de la preparación completa.

- El agente terapéutico o el agente profiláctico de la presente invención se puede administrar por vía oral o parenteral. Como ejemplos de las formas de administración, se pueden proporcionar la administración oral o la administración parenteral, tal como la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, percutánea, local o rectal. Como
15 ejemplos de las formas farmacéuticas que son apropiadas para la administración oral, se pueden proporcionar los comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, trociscos, jarabes, emulsiones, suspensiones y similares, y como ejemplos de las formas farmacéuticas que son apropiadas para la administración parenteral, se pueden proporcionar las preparaciones externas, supositorios, inyecciones, gotas oculares, ungüentos oculares, parches, geles, implantes, preparaciones nasales o preparaciones pulmonares. Estas pueden prepararse según los métodos conocidos en el campo técnico de las preparaciones medicinales.

- 20 Los ejemplos de un "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluyen diversos vehículos orgánicos o inorgánicos usados convencionalmente como materiales de formulación, y los ejemplos incluyen excipientes, disgregantes, aglutinantes, fluidizantes, lubricantes y similares para las preparaciones sólidas; disolventes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes de isotonicidad, agentes tamponadores, agentes calmantes y similares para las preparaciones líquidas; y bases, emulsionantes, humectantes, estabilizantes, agentes labilizantes, dispersantes,
25 plastificantes, reguladores del pH, promotores de la absorción, agentes gelificantes, antisépticos, cargas, disolventes, solubilizantes, agentes de suspensión y similares para las preparaciones semisólidas. También es aceptable usar aditivos tales como conservantes, antioxidantes, colorantes, agentes edulcorantes y similares según sea necesario.

- Los ejemplos de un "excipiente" incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón de maíz, dextrina, celulosa microcristalina, celulosa cristalina, carmelosa, carmelosa de calcio, carboximetil almidón de sodio,
30 hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, goma arábica y similares.

Los ejemplos de un "disgregante" incluyen carmelosa, carmelosa cálcica, carmelosa sódica, carboximetil almidón sódico, croscarmelosa sódica, crospovidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa cristalina y similares.

- Los ejemplos de un "aglutinante" incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona, celulosa cristalina, sacarosa, dextrina, almidón, gelatina, carmelosa sódica, goma arábica y similares.
35

Los ejemplos de un "fluidificante" incluyen ácido silícico anhidro ligero, estearato de magnesio y similares.

Los ejemplos de un "lubricante" incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y similares.

Los ejemplos de un "disolvente" incluyen agua purificada, etanol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva y similares.

- 40 Los ejemplos de un "agente solubilizante" incluyen propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio y similares.

Los ejemplos de un "agente de suspensión" incluyen cloruro de benzalconio, carmelosa, hidroxipropilcelulosa, propilenglicol, povidona, metilcelulosa, monoestearato de glicerol y similares.

Los ejemplos de un "agente isotónico" incluyen glucosa, D-sorbitol, cloruro sódico, D-manitol y similares.

- 45 Los ejemplos de un "agente tamponador" incluyen hidrogenofosfato sódico, acetato sódico, carbonato sódico, citrato sódico y similares.

Los ejemplos de un "agente calmante" incluyen alcohol bencílico y similares.

- Los ejemplos de una "base" incluyen agua, aceites vegetales (aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de ricino y similares), alcoholes inferiores (etanol, propanol, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, fenol y similares), ácidos grasos superiores y ésteres de los mismos, ceras, alcoholes superiores, alcoholes polihídricos, hidrocarburos (vaselina blanca, parafina líquida, parafina y similares), vaselina hidrófila, lanolina purificada, pomadas absorbentes, lanolina hidratada, pomadas hidrófilas, almidones, pululano, goma arábica, goma de tragacanto, gelatinas, dextrano, derivados de celulosa (metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares), polímeros sintéticos (polímero de carboxivinilo, poliácido de sodio, poli(alcohol
50

vinílico), polivinilpirrolidona y similares), propilenglicol, macrogol (Macrogol 200-600 y similares), y una combinación de dos o más tipos de estos.

Los ejemplos de un "conservante" incluyen parahidroxibenzoato de etilo, clorobutanol, alcohol bencílico, deshidroacetato sódico, ácido sórbico y similares.

- 5 Los ejemplos de un "antioxidante" incluyen sulfito de sodio, ácido ascórbico y similares.

Los ejemplos de un "colorante" incluyen colorantes alimentarios (tales como Rojo Alimentario n.º 2 o n.º 3, o Amarillo Alimentario n.º 4 o n.º 5), β -caroteno, y similares.

Los ejemplos de un "agente edulcorante" incluyen sacarina sódica, glicirricinato dipotásico, aspartamo y similares.

- 10 Los ejemplos de formulación de la presente invención incluyen las siguientes formulaciones. La presente invención no está limitada, sin embargo, por estos ejemplos de formulación.

Ejemplo de formulación 1: Producción de una cápsula

1) Monohidrocloreuro del Compuesto A	30 mg
2) Celulosa microcristalina	10 mg
3) Lactosa	19 mg
4) Estearato de magnesio	1 mg

1), 2), 3) y 4) se mezclan y se rellenan en una cápsula de gelatina.

Ejemplo de formulación 2: Producción de un comprimido

1) Monohidrocloreuro del Compuesto A	10 g
2) Lactosa	50 g
3) Almidón de maíz	15 g
4) Carmelosa cálcica	44 g
5) Estearato de magnesio	1 g

- 15 Las cantidades totales de 1), 2) y 3) y 30 g de 4) se amasan con agua, se secan al vacío y se tamizan. El polvo tamizado se mezcla con 14 g de 4) y 1 g de 5) y la mezcla se comprime con una máquina de comprimir. De esta manera, se obtienen 1000 comprimidos que contienen cada uno 10 mg del monohidrocloreuro del Compuesto A por comprimido.

Tratamiento o prevención del dolor (como referencia)

- 20 Se puede usar el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo de un agente terapéutico o agente profiláctico para el dolor.

En esta memoria descriptiva, la "terapia" incluye la mejora del dolor, la prevención o el retraso de un aumento de la gravedad, el mantenimiento de la remisión, la prevención de la exacerbación y, además, la prevención de la recaída.

En esta memoria descriptiva, la "profilaxis" significa la inhibición de la aparición del dolor.

- 25 El compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede usar en combinación (en lo sucesivo, también denominado "de forma concomitante") con uno o múltiples fármacos distintos (en lo sucesivo, también denominados "fármacos concomitantes") mediante el uso de una práctica común empleada en el campo médico.

- 30 Los ejemplos de un fármaco concomitante incluyen los analgésicos y los analgésicos adyuvantes. Los analgésicos incluyen las agonistas de receptores opioides, agonistas parciales de receptores opioides, AINE, inhibidores de COX-2, moduladores de los canales iónicos, agentes de acción central, agentes para el dolor neuropático, agentes para el dolor causado por el cáncer y otros analgésicos. Los analgésicos adyuvantes incluyen los antidepresivos, agentes antiepilepticos, agentes antiarrítmicos, antagonistas de N-metil-D-aspartato, relajantes musculares de acción central, corticosteroides, agentes ansiolíticos, agentes modificadores óseos, agentes antihistamínicos, agentes neurolépticos y otros analgésicos adyuvantes.

- 35 Los ejemplos de los agonistas de receptores opioides incluyen morfina, oxiconona, petidina, metadona, levorfanol, oximorfona, fentanilo, pentazocina, tramadol, hidromorfona, remifentanilo, tapentadol, hidrocodona, sufentanilo, benzhidrocodona, oxicodol, codeína y dihidrocodeína.

Los ejemplos de los agonistas parciales de receptores opioides incluyen dextromoramida, buprenorfina, butorfanol, nalbufina, meptazina, eptazocina y dinalbufina.

Los ejemplos de AINE incluyen ácido acetilsalicílico, paracetamol, indometacina, ácido mefenámico, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, fenoprofeno, fenbufeno, cetoprofeno, sulindaco, flurbiprofeno, diflunisal, piroxicam, acemetacina, meclofenamato, propacetamol, ceterolaco, aceclofenaco, zaltoprofeno, mofezolaco, dextetoprofeno, lornoxicam, meloxicam y pelubiprofeno.

- 5 Los ejemplos de los inhibidores de COX-2 incluyen rofecoxib, celecoxib, parecoxib y lumiracoxib.

Los ejemplos de los moduladores de canales iónicos incluyen ziconotida, bupivacaína y priralfinamida.

Los ejemplos de los agentes de acción central incluyen nefopam y flupirtina.

Los ejemplos de los agentes para el dolor neuropático incluyen carbamazepina, lidocaína, clonidina, gabapentina, duloxetina, pregabalina, capsaicina y mirogabalina.

- 10 Los ejemplos de los agentes para el dolor causado por el cáncer incluyen calcitonina, clodronato, pamidronato, estroncio y leixidronam.

Los ejemplos de otros analgésicos incluyen eptinezumab, lasmiditan, ubrogepant, atogepant, oliceridina, cebranopadol, fasinumab, lucerastat, ácido neridróico, relugolix, rimegepant, tanezumab, ácido zoledrónico y zucapsaicina.

- 15 Los ejemplos de los antidepresivos incluyen amitriptilina, amoxapina, nortriptilina, duloxetina, paroxetina, fluvoxamina, imipramina, desipramina, trazodona, bupropión, doxepina y venlafaxina.

Los ejemplos de los agentes antiepilépticos incluyen pregabalina, gabapentina, ácido valproico, fenitoína, clonazepam y carbamazepina.

Los ejemplos de los agentes antiarrítmicos incluyen mexiletina y lidocaína.

- 20 Los ejemplos de los antagonistas de N-metil-D-aspartato incluyen quetamina.

Los ejemplos de los relajantes musculares de acción central incluyen baclofeno, orfenadrina, carisoprodol, metocarbamol, cloroxazona y ciclobenzaprina.

Los ejemplos de corticosteroides incluyen betametasona y dexametasona.

Los ejemplos de los agentes ansiolíticos incluyen diazepam y lorazepam.

- 25 Los ejemplos de los agentes modificadores óseos incluyen ácido zoledrónico, denosumab, calcitonina y estroncio 89.

Los ejemplos de los agentes antihistamínicos incluyen hiroxizina y difenhidramina.

Los ejemplos de los agentes neurolépticos incluyen metotrimeprazina y flufenazina.

Los ejemplos de otros analgésicos adyuvantes incluyen octreótido, escopolamina, glicopirrolato, clonidina y capsaicina.

- 30 El momento de la administración de un fármaco que comprende el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un fármaco concomitante no está limitado, es aceptable administrarlos a un sujeto de administración como un fármaco de combinación, y también es aceptable administrar las dos formulaciones simultáneamente o en un intervalo fijo. Además, también es aceptable usar el agente terapéutico o el agente profiláctico de la presente descripción y un fármaco concomitante como medicación que se caracteriza porque la medicación es un kit que comprende dicho agente y el fármaco concomitante. La dosificación de un fármaco concomitante es aceptable siempre que se base en una dosificación usada en la práctica clínica, y la dosificación se puede seleccionar apropiadamente de acuerdo con el sujeto de administración, la enfermedad, los síntomas, la forma farmacéutica, la vía de administración, el momento de administración, la combinación, etc. La forma farmacéutica de un fármaco concomitante no está particularmente limitada, y es aceptable siempre que el fármaco que comprende el
- 35 Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se combine con el fármaco concomitante.
- 40

Los ejemplos de una realización de la presente descripción incluyen un método para el tratamiento o la profilaxis del dolor, que comprende administrar a un ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 45 En esta memoria descriptiva, una "cantidad eficaz" significa, por ejemplo, la cantidad de una medicación o fármaco que provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, aparato o ser humano. Además, una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad arbitraria que produce un tratamiento, cura, profilaxis o mejora donde el dolor o un efecto secundario mejora en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad.

- La dosificación del agente terapéutico o agente profiláctico de la presente descripción difiere según el sujeto de administración, la enfermedad, los síntomas, la forma farmacéutica, la vía de administración, etc. Por ejemplo, la dosis diaria para la administración oral a un paciente adulto (peso corporal: aproximadamente 60 kg) está generalmente dentro del intervalo de 0,1 mg a 1 g, y preferiblemente de 10 mg a 800 mg, cuando se calcula usando el Compuesto A como principio activo, y esta cantidad puede administrarse en una o varias porciones al día antes de una comida, después de una comida, o durante una comida. También es aceptable administrar el agente una o múltiples veces al día, por ejemplo, según sea necesario si se ha desarrollado el dolor. La duración de la administración no está particularmente limitada.
- Los ejemplos de intervalos de dosis para el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen administrar por vía oral una dosis equivalente a como mínimo 50 mg del compuesto, por ejemplo, una dosis equivalente a aproximadamente 50-400 mg del compuesto, una dosis equivalente a aproximadamente 50-200 mg del compuesto, una dosis equivalente a aproximadamente 75-200 mg del compuesto o una dosis equivalente a aproximadamente 75-150 mg del compuesto.
- Los ejemplos de intervalos de dosis para el monohidrócloruro del Compuesto A incluyen administrar por vía oral una dosis equivalente a como mínimo 50 mg del compuesto, por ejemplo, una dosis equivalente a aproximadamente 50-400 mg del compuesto, una dosis equivalente a aproximadamente 50-200 mg del compuesto, una dosis equivalente a aproximadamente 75-200 mg del compuesto, o una dosis equivalente a aproximadamente 75-150 mg del compuesto. A menos que se especifique lo contrario, el compuesto significa una forma libre del compuesto.
- Los ejemplos de dosis para el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen administrarlo por vía oral a una dosis equivalente a aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg o aproximadamente 150 mg del compuesto.
- El compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar una vez al día a un sujeto para proporcionar una concentración mínima ($C_{\text{mínima}}$) media del compuesto de aproximadamente 100 ng/ml a aproximadamente 600 ng/ml durante al menos aproximadamente 12 semanas. Por ejemplo, la administración de la dosis equivalente a aproximadamente 50-200 mg del compuesto al sujeto humano una vez al día puede dar como resultado una concentración mínima ($C_{\text{mínima}}$) media del compuesto de aproximadamente 100 ng/ml a aproximadamente 550 ng/ml durante al menos aproximadamente 12 semanas. Los términos "concentración mínima" y " $C_{\text{mínima}}$ " se refieren a la concentración más baja del Compuesto A en el plasma del sujeto humano antes de administrar la siguiente dosis del Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La $C_{\text{mínima}}$ media puede ser de aproximadamente 120 ng/ml a aproximadamente 520 ng/ml.
- La administración de la dosis equivalente de aproximadamente 50 mg del compuesto una vez al día al sujeto humano puede dar como resultado una concentración mínima ($C_{\text{mínima}}$) media del compuesto de aproximadamente 100 ng/ml a aproximadamente 150 ng/ml durante al menos aproximadamente 12 semanas. Por ejemplo, la $C_{\text{mínima}}$ media puede ser de aproximadamente 120 ng/ml a aproximadamente 140 ng/ml.
- La administración de la dosis equivalente de aproximadamente 100 mg del compuesto una vez al día al sujeto humano puede dar como resultado una concentración mínima ($C_{\text{mínima}}$) media del compuesto de aproximadamente 150 ng/ml a aproximadamente 250 ng/ml durante al menos aproximadamente 12 semanas. Por ejemplo, la $C_{\text{mínima}}$ media puede ser de aproximadamente 180 ng/ml a aproximadamente 230 ng/ml.
- La administración de la dosis equivalente de aproximadamente 150 mg del compuesto una vez al día al sujeto humano puede dar como resultado una concentración mínima ($C_{\text{mínima}}$) media del compuesto de aproximadamente 250 ng/ml a aproximadamente 350 ng/ml durante al menos aproximadamente 12 semanas. Por ejemplo, la $C_{\text{mínima}}$ media puede ser de aproximadamente 270 ng/ml a aproximadamente 340 ng/ml.
- La administración de la dosis equivalente de aproximadamente 200 mg del compuesto una vez al día al sujeto humano puede dar como resultado una concentración mínima ($C_{\text{mínima}}$) media del compuesto de aproximadamente 300 ng/ml a aproximadamente 550 ng/ml durante al menos aproximadamente 12 semanas. Por ejemplo, la $C_{\text{mínima}}$ media puede ser de aproximadamente 350 ng/ml a aproximadamente 550 ng/ml. Por ejemplo, la $C_{\text{mínima}}$ media puede ser de aproximadamente 350 ng/ml a aproximadamente 450 ng/ml.
- La escala de clasificación numérica (NRS) se puede usar para cuantificar el dolor y medir el progreso en el tratamiento del dolor. Mediante el uso de una escala 0-10, se considera generalmente que las puntuaciones de la NRS menores o iguales a 5 corresponden a un dolor leve, las puntuaciones de 6-7 corresponden a un dolor moderado, y las puntuaciones mayores o iguales a 8 corresponden a un dolor grave. Como se describe en los Ejemplos, se descubrió que el Compuesto A reduce el dolor en los sujetos que tienen un dolor mayor o igual a 8 en la escala NRS, lo que indica que se puede usar para tratar a los sujetos que tienen un dolor grave.
- También se puede usar la escala visual analógica (EVA) para cuantificar el dolor y medir el progreso en el tratamiento del dolor. La EVA consiste en una línea recta con los puntos finales que definen límites extremos tales como "sin dolor" y "el peor dolor posible". Se pide al sujeto que marque su nivel de dolor en la línea entre los dos puntos finales. La distancia entre "sin dolor" y la marca define el dolor del sujeto.

Los ejemplos de una realización de la presente descripción incluyen una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis del dolor que contiene el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los ejemplos de una realización de la presente descripción incluyen el uso del Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la producción de un agente terapéutico o agente profiláctico para el dolor.

Los ejemplos de una realización de la presente descripción incluyen el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en el tratamiento o la profilaxis del dolor.

Los ejemplos de una realización de la presente descripción incluyen un agente terapéutico o agente profiláctico para el dolor que comprende el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 *Tratamiento o prevención de la cistitis intersticial*

Se puede usar el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo de un agente terapéutico o agente profiláctico para la cistitis intersticial. Además, se puede usar el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la terapia o la profilaxis de síntomas de la cistitis intersticial tales como micción frecuente, nicturia, urgencia urinaria, aumento del deseo de orinar, vejiga hipersensible, malestar de la vejiga, dolor de la vejiga e inflamación de la vejiga.

La cistitis intersticial se clasifica ampliamente como de tipo Hunner, que presenta úlceras de Hunner, o de tipo no Hunner, que no presenta úlceras de Hunner. Se puede usar el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo de un agente terapéutico o agente profiláctico para cualquier tipo de cistitis intersticial.

También se puede usar el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo de un agente terapéutico o agente profiláctico para la vejiga hiperactiva o la cistitis en una infección del tracto urinario. La vejiga hiperactiva y la cistitis en una infección del tracto urinario son enfermedades que exhiben una micción frecuente (es decir, polaquiuria), un síntoma en común con la cistitis intersticial. En algunos casos, la vejiga hiperactiva se diagnostica como una enfermedad distinta de la cistitis intersticial debido a que no hay ningún hallazgo microscópico en la vejiga. En algunos casos, sin embargo, la población de sujetos con vejiga hiperactiva puede incluir sujetos con cistitis intersticial sin tal diagnóstico microscópico.

En esta memoria descriptiva, la "terapia" incluye la mejora de la cistitis intersticial (o la vejiga hiperactiva o la cistitis en una infección del tracto urinario), la prevención o el retraso de un aumento en la gravedad, el mantenimiento de la remisión, la prevención de la exacerbación y, además, la prevención de las recaídas.

En esta memoria descriptiva, la "profilaxis" significa la inhibición de la aparición de la cistitis intersticial (o la vejiga hiperactiva o la cistitis en una infección del tracto urinario).

El agente terapéutico o el agente profiláctico de la presente invención se puede usar en combinación (en lo sucesivo, también denominado "de forma concomitante") con uno o múltiples fármacos distintos (en lo sucesivo, también denominado "fármaco concomitante") mediante el uso de una práctica común empleada en el campo médico.

El momento de la administración de un fármaco que comprende el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un fármaco concomitante no está limitado, es aceptable administrarlos a un sujeto de administración como un fármaco de combinación, y también es aceptable administrar las dos formulaciones simultáneamente o en un intervalo fijo. Además, también es aceptable usar el agente terapéutico o el agente profiláctico de la presente invención y un fármaco concomitante como medicación que se caracteriza porque la medicación es un kit que comprende dicho agente y el fármaco concomitante. La dosificación de un fármaco concomitante es aceptable siempre que se base en una dosificación usada en la práctica clínica, y la dosificación se puede seleccionar apropiadamente de acuerdo con el sujeto de administración, la enfermedad, los síntomas, la forma farmacéutica, la vía de administración, el momento de administración, la combinación, etc. La forma farmacéutica de un fármaco concomitante no está particularmente limitada, y es aceptable siempre que un fármaco que comprende el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se combine con el fármaco concomitante. Los ejemplos de un fármaco concomitante incluyen hidroxizina, amitriptilina, tosilato de suplatast, cimetidina, corticosteroides, ciclosporina, antibióticos y oxibutinina.

Los ejemplos de una realización de la presente invención incluyen el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en el tratamiento o la profilaxis de la cistitis intersticial (o la vejiga hiperactiva de la cistitis en una infección del tracto urinario), en donde el uso comprende administrar a un ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En esta memoria descriptiva, una "cantidad eficaz" significa, por ejemplo, la cantidad de una medicación o fármaco que provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, sistema o ser humano. Además, una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad arbitraria que produce un tratamiento, cura, profilaxis o mejora donde

la cistitis intersticial o un efecto secundario mejora en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad.

La dosificación del agente terapéutico o agente profiláctico de la presente invención difiere según el sujeto de administración, la enfermedad, los síntomas, la forma farmacéutica, la vía de administración, etc. Por ejemplo, la dosis diaria para la administración oral a un paciente adulto (peso corporal: aproximadamente 60 kg) está generalmente dentro del intervalo de 0,1 mg a 1 g, y preferiblemente de 10 mg a 800 mg, cuando se calcula usando el Compuesto A como principio activo, y esta cantidad puede administrarse en una o varias porciones al día antes de una comida, después de una comida, o durante una comida. También es aceptable administrar el agente una o múltiples veces al día, por ejemplo, según sea necesario si se ha desarrollado el dolor. La duración de la administración no está particularmente limitada.

Los ejemplos de intervalos de dosis para el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen administrar por vía oral una dosis equivalente a como mínimo 50 mg del compuesto, por ejemplo, una dosis equivalente a aproximadamente 50-400 mg del compuesto, una dosis equivalente a aproximadamente 50-200 mg del compuesto, una dosis equivalente a aproximadamente 75-200 mg del compuesto o una dosis equivalente a aproximadamente 75-150 mg del compuesto.

Los ejemplos de dosis para el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen administrar por vía oral una dosis equivalente a aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg o aproximadamente 400 mg del compuesto.

Los ejemplos de una realización de la presente invención incluyen una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de la cistitis intersticial (o la vejiga hiperactiva o la cistitis en una infección del tracto urinario) que contiene el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los ejemplos de una realización de la presente invención incluyen el uso del Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la producción de un agente terapéutico o agente profiláctico para la cistitis intersticial (o la vejiga hiperactiva o la cistitis en una infección del tracto urinario).

Los ejemplos de una realización de la presente invención incluyen el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en el tratamiento o la profilaxis de la cistitis intersticial (o la vejiga hiperactiva o la cistitis en una infección del tracto urinario).

Los ejemplos de una realización de la presente invención incluyen un agente terapéutico o agente profiláctico para la cistitis intersticial (o la vejiga hiperactiva o la cistitis en una infección del tracto urinario) que comprende el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención se explicará a continuación con detalle mediante el uso de ejemplos de realizaciones, pero la presente invención no está limitada por estos ejemplos de realizaciones.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar mejor la invención reivindicada, y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención. En la medida en que se mencionen materiales específicos, es meramente con fines ilustrativos, y no se pretende limitar la invención. Un experto en la técnica puede desarrollar medios o reactivos equivalentes sin el ejercicio de capacidad inventiva y sin apartarse del alcance de la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

Ejemplo 1 (ejemplo de referencia): Efecto analgésico resultante de la administración oral de un monohidrócloruro del Compuesto A en un modelo de artritis inducida por colágeno (CIA) en ratas

Se evaluó el efecto analgésico del Compuesto A sobre la hipersensibilidad al dolor durante el inicio de la artritis en un modelo de CIA en ratas. La hipersensibilidad al dolor se evaluó mediante el uso del umbral de retirada de la pata (PWT) en relación con un estímulo mecánico usando el método de Randall-Selitto.

Se usaron para el experimento ratas hembra LEW/Crlj (Charles River Laboratories Japan, Inc.). Se disolvió un monohidrócloruro del Compuesto A en metilcelulosa (MC) al 0,5% para preparar disoluciones de 2 mg/ml y 6 mg/ml del Compuesto A. Se disolvió colágeno de Tipo II derivado de cartílago bovino articular (Collagen Research Center) en ácido acético para preparar una disolución de colágeno de tipo II de 2 mg/ml. Se mezclaron volúmenes iguales de la disolución de colágeno de tipo II de 2 mg/ml y adyuvante incompleto de Freund para preparar una emulsión de colágeno de tipo II de 1 mg/ml.

El día 1, la emulsión de colágeno de tipo II se inyectó intradérmicamente en los animales del grupo de vehículo, el grupo de administración de 10 mg/kg de Compuesto A y el grupo de administración de 30 mg/kg de Compuesto A. En

- el día 8, la emulsión de colágeno de tipo II se inyectó intradérmicamente en los animales del grupo de vehículo, el grupo de administración de 10 mg/kg de Compuesto A y el grupo de administración de 30 mg/kg de Compuesto A. En los días 22 a 28, se administró por vía oral una disolución de MC al 0,5% una vez al día al grupo del vehículo a un volumen de 5 ml/kg. Durante el mismo periodo, se administraron por vía oral 2 mg/ml o 6 mg/ml de una disolución de Compuesto A una vez al día al grupo de administración de 10 mg/kg de Compuesto A y al grupo de administración de 30 mg/kg de Compuesto A, respectivamente, a un volumen de 5 ml/kg. El día 28, se midió el efecto analgésico mediante el uso de un medidor de analgesia de Randall-Selitto (TK-201, UNICOM). Se calcularon los valores medios y las desviaciones estándar de los valores de PWT para cada grupo. Los resultados se muestran en la Fig. 1. El compuesto A atenuó la hiperalgesia en ratas con CIA.
- 5
- 10 Ejemplo 2 (ejemplo de referencia): Efecto del Compuesto A sobre la hiperalgesia inducida por el factor de crecimiento nervioso (NGF) en ratas
- El Compuesto A tiene un efecto inhibitorio sobre TrkA, un receptor de NGF. El objetivo del presente estudio fue investigar los efectos del Compuesto A sobre la hiperalgesia inducida por NGF en ratas.
- 15 Para inducir un comportamiento relacionado con el dolor (comportamiento de retirada), se inyectó NGF en el área plantar de la pata trasera izquierda de ratas y se midieron las latencias térmicas/umbrales mecánicos. Se investigaron los efectos del Compuesto A sobre estos comportamientos de retirada.
- Dos días antes de la inyección de NGF, se midieron las latencias térmicas o umbrales mecánicos para la aclimatación al entorno experimental. El día anterior a la inyección de NGF, se obtuvieron los pesos corporales y los valores de las latencias térmicas o los umbrales mecánicos.
- 20 Se inyectaron 50 µl de disolución de NGF de manera intraplantar en la pata trasera izquierda de las ratas. Se seleccionaron 0,5 µg/sitio de NGF en la evaluación de los estímulos térmicos y se seleccionó 1 µg/sitio en la evaluación de los estímulos mecánicos. Se administró por vía oral un monohidrócloruro del Compuesto A (1, 3 o 10 mg/kg) al mismo tiempo que la inyección de NGF.
- 25 Las latencias a los estímulos térmicos se midieron a las 3 y 6 horas después de la inyección de la disolución de NGF, y los umbrales a los estímulos mecánicos se midieron a las 1, 3 y 6 horas después de la inyección de la disolución de NGF. La evaluación se realizó como una prueba con enmascaramiento de cada grupo.
- La latencia térmica se midió usando un aparato de prueba plantar. Se administró un estímulo de calor infrarrojo al área plantar de la pata trasera y se registró automáticamente el tiempo para retirar la pata de la fuente de calor como la latencia térmica. La medición se realizó 5 veces para ambas patas traseras de cada animal, y se tomaron en cuenta los promedios de los últimos 3 valores en cada pata trasera como las latencias térmicas de cada animal. La medición de la aclimatación se realizó solo 3 veces.
- 30
- El umbral mecánico se midió usando un medidor de analgesia por presión. Se añadió un estímulo mecánico (presión) aumentado a una velocidad constante a la pata trasera, y la presión bajo carga hasta que los animales retiraron la pata trasera o hasta que se produjo la vocalización se registró como el umbral mecánico (mmHg).
- 35 El compuesto A evitó la disminución de las latencias térmicas inducidas por NGF en comparación con el vehículo de una manera relacionada con la dosis. Véase la Tabla 1. Se observaron efectos significativos del Compuesto A a partir de la dosis de 3 mg/kg a las 6 horas después de la inyección de NGF.

Tabla 1: Efecto del Compuesto A sobre la hiperalgesia térmica inducida por NGF en ratas hembra

Grupo	Latencia de retirada de la pata (s)					
	Pata trasera derecha (lado sin inyección)			Pata trasera izquierda (lado con inyección)		
	pre	3hr	6hr	pre	3hr	6hr
Simulado	11.4 ± 2.0	10.7 ± 2.0	10.4 ± 1.8	10.8 ± 1.8	10.5 ± 2.0	9.7 ± 1.8
Vehículo (0 mg/kg)	10.5 ± 0.9	10.0 ± 1.1	11.4 ± 1.8	10.9 ± 1.9	5.7 ± 1.5**	5.4 ± 1.5**
Compuesto A·HCl 1 mg/kg	11.6 ± 1.1	10.9 ± 1.4	10.8 ± 2.4	11.4 ± 1.2	10.0 ± 2.6#	8.7 ± 2.0
Compuesto A·HCl 3 mg/kg	11.6 ± 1.5	12.3 ± 2.2	11.9 ± 1.9	11.2 ± 1.9	10.3 ± 1.6#	9.9 ± 1.5#
Compuesto A·HCl 10 mg/kg	11.9 ± 1.2	11.9 ± 2.7	11.5 ± 1.2	12.0 ± 1.1	11.6 ± 2.4#	11.3 ± 1.4#

Cada valor representa la media ± desviación estándar, n = 6.

Se inyectó NGF a una concentración de 0.5 µg/sitio de manera intraplantar en la pata trasera izquierda.

**, p < 0.01 frente al simulado (prueba de Wilcoxon).

#, p < 0.05 frente al vehículo (0 mg/kg) (prueba de Steel).

El compuesto A evitó la disminución en los umbrales mecánicos inducidos por NGF en comparación con el vehículo de una manera relacionada con la dosis. Véase la Tabla 2. Se observaron efectos significativos del Compuesto A a partir de la dosis de 3 mg/kg a las 6 horas después de la inyección de NGF.

Tabla 2. Efecto del Compuesto A sobre la hiperalgesia mecánica inducida por NGF en ratas hembra

Grupo	Umbral de retirada de la pata (mmHg)							
	Pata trasera derecha (lado sin inyección)				Pata trasera izquierda (lado con inyección)			
	pre	1hr	3hr	6hr	Pre	1hr	3hr	6hr
Simulado	137 ± 20	128 ± 19	128 ± 14	138 ± 29	135 ± 20	136 ± 20	131 ± 10	134 ± 23
Vehículo (0 mg/kg)	131 ± 18	133 ± 15	126 ± 10	139 ± 23	131 ± 15	94 ± 18**	72 ± 22**	75 ± 15**
Compuesto A·HCl 1 mg/kg	132 ± 15	134 ± 16	135 ± 21	133 ± 9	126 ± 21	107 ± 17	104 ± 20	90 ± 11
Compuesto A·HCl 3 mg/kg	148 ± 25	133 ± 19	141 ± 10	144 ± 23	152 ± 26	118 ± 17	121 ± 21#	106 ± 11#
Compuesto A·HCl 10 mg/kg	139 ± 17	144 ± 14	139 ± 17	139 ± 13	136 ± 17	130 ± 20#	134 ± 22#	130 ± 18#

Cada valor representa la media ± desviación estándar, n = 6.

Se inyectó NGF a una concentración de 1 µg/sitio de manera intraplantar en la pata trasera izquierda.

**, p < 0,01 frente al simulado (prueba de Wilcoxon).

#; p < 0,05 frente al vehículo (prueba de Steel).

Ejemplo 3 (ejemplo de referencia): Evaluación del dolor en el ensayo clínico humano de artritis reumatoide

5 El compuesto A se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, con enmascaramiento doble, controlado con placebo, de grupos paralelos en sujetos con artritis reumatoide activa. Los sujetos se aleatorizaron para recibir placebo por vía oral o una cantidad de monohidrócloruro del Compuesto A suficiente para proporcionar 50 mg, 100 mg, 150 mg, o 200 mg de la forma libre, una vez al día durante 12 semanas.

10 El dolor se evaluó mediante el uso de una escala de clasificación numérica (NRS) por parte de los sujetos. El dolor según la NRS representa la gravedad del dolor artrítico durante los últimos 3 días usando una escala de 11 puntos de 0 (sin dolor) a 10 (dolor máximo). Se realizó una evaluación de cuánto disminuyó la NRS con respecto a la NRS de referencia después de la administración del fármaco.

Se obtuvieron datos del FdT (final del tratamiento), a las 2 semanas y a las 12 semanas. El FdT es un punto de medición generalmente usado en los estudios clínicos. En un estudio de 12 semanas, se refiere a todos los análisis en el punto temporal de 12 semanas. Sin embargo, dado que algunos sujetos habrán interrumpido el estudio en un momento intermedio, los datos en el momento de la interrupción se tratan como el FdT para estos sujetos (por ejemplo, los datos para la semana 8 se usan como el FdT para los sujetos que han interrumpido el tratamiento en la semana 8). También se presentan datos de 2 semanas (sujetos que completaron 2 semanas en total) y 12 semanas (sujetos que completaron 12 semanas en total).

Las cantidades del cambio desde el valor inicial en el dolor mediante la NRS después del tratamiento con el placebo o una de las dosis del Compuesto A se muestran en la Fig. 2A (al FdT), la Fig. 2B (a las 2 semanas) y la Fig. 2C (a las 12 semanas).

La tasa de logro (porcentaje de sujetos que muestran mejora del dolor) también se usó para medir la mejora clínica. Los porcentajes de pacientes que lograron al menos una mejora del 30% del dolor después del tratamiento con el placebo o una de las dosis del Compuesto A se muestran en la Fig. 3A (al FdT), la Fig. 3B (a las 2 semanas) y la Fig. 3C (a las 12 semanas). Los porcentajes de pacientes que lograron al menos una mejora del 50% del dolor después del tratamiento con el placebo o una de las dosis del Compuesto A se muestran en la Fig. 4A (al FdT), la Fig. 4B (a las 2 semanas) y la Fig. 4C (a las 12 semanas). Los porcentajes de pacientes que lograron al menos una mejora del 70% del dolor después del tratamiento con el placebo o una de las dosis del Compuesto A se muestran en la Fig. 5A (al FdT), la Fig. 5B (a las 2 semanas) y la Fig. 5C (a las 12 semanas).

Se usó el cuestionario HAQ-DI (índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud) para evaluar la mejora en la calidad de vida en los pacientes tratados. El HAQ-DI evalúa el grado de la capacidad funcional de un sujeto evaluando el grado de dificultad que un sujeto ha experimentado durante la última semana en ocho categorías de actividades de la vida diaria: vestirse y asearse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcance, agarre y actividades diarias comunes. Las puntuaciones del HAQ-DI más altas indican un funcionamiento peor por parte el sujeto. Las cantidades de cambio desde el valor inicial en las puntuaciones del HAQ-DI después del tratamiento con el placebo o una de las dosis del Compuesto A se muestran en la Fig. 6A (al FdT), la Fig. 6B (a las 2 semanas) y la Fig. 6C (a las 12 semanas).

Se evaluó el recuento de articulaciones sensibles (TJC; número de articulaciones de las 68 articulaciones que son dolorosas cuando se presionan) para determinar el número de articulaciones que se consideraron sensibles o dolorosas. La cantidad de cambio en el TJC desde el valor inicial después del tratamiento con el placebo o una de las dosis del Compuesto A se muestran en la Fig. 7A (al FdT), la Fig. 7B (a las 2 semanas) y la Fig. 7C (a las 12 semanas).

El cambio en el dolor según la NRS se evaluó en dos subgrupos de pacientes, aquellos con niveles de dolor iniciales más altos (NRS mediana de dolor inicial $\geq 8,0$) y aquellos con niveles de dolor iniciales más bajos (NRS mediana de dolor inicial $< 8,0$). Se observaron disminuciones mayores en la NRS del dolor en los sujetos que comenzaron el tratamiento con niveles de dolor iniciales más altos. Véanse las Figuras 8A y 8B. Aunque la magnitud de la disminución en la NRS del dolor fue diferente entre los subgrupos de NRS de dolor inicial inferior y superior, ambos subgrupos lograron finalmente una puntuación de NRS del dolor de aproximadamente 4.

El estudio clínico mostró que se observaron efectos analgésicos rápidos (en 2 semanas) y de larga duración (12 semanas) después del tratamiento con el Compuesto A. La mejora en las puntuaciones del dolor en dos semanas de tratamiento con el Compuesto A indica que el compuesto tenía un efecto analgésico, ya que cualquier mejora resultante únicamente de un efecto antiinflamatorio habría requerido un período de tiempo más largo antes de mostrar un efecto beneficioso.

La incidencia de acontecimientos adversos graves (AAG) y de acontecimientos adversos graves surgidos durante el tratamiento (AAGST) en el estudio clínico fue baja (3,4% y 2,9%, respectivamente) en los sujetos que recibieron tratamiento con una de las dosis de Compuesto A en el estudio clínico. El compuesto A fue seguro y tolerado a dosis de hasta 200 mg durante 12 semanas de tratamiento.

Ejemplo 4 (ejemplo de referencia): Evaluaciones farmacocinéticas

En el estudio clínico humano descrito en el Ejemplo 3, se recogieron muestras de sangre de los sujetos antes de la dosificación en las semanas 2, 4, 8 y 12 para la cuantificación de los niveles plasmáticos de Compuesto A. Las concentraciones mínimas ($C_{\text{mínima}}$) del Compuesto A se muestran en la Fig. 9. Las concentraciones mínimas medias aumentaron a medida que la dosis aumentó de 50 mg a 200 mg, y las concentraciones mínimas se mantuvieron a lo largo del estudio. Véase la Tabla 3.

Tabla 3: Concentraciones plasmáticas mínimas del Compuesto A (ng/ml) por tratamiento y visita

Estadística	Compuesto A 50 mg cada día (N = 46)	Compuesto A 100 mg cada día (N = 47)	Compuesto A 150 mg cada día (N = 44)	Compuesto A 200 mg cada día (N = 46)
Semana 2				
N	46	46	41	46
Media (DE)	134 (87,0)	204 (168)	335 (242)	521 (381)
Cociente (1)	1,00	1,52	2,51	3,89
Mediana	118	191	300	436
Mín. - Máx.	0,00-387	0,00-825	1,47-1110	5,01-2210
CV%	65,1	82,6	72,1	73,1
Semana 4				
N	46	44	41	40
Media (DE)	135 (88,4)	216 (144)	309 (217)	450 (300)
Cociente (1)	1,00	1,60	2,28	3,33
Mediana	119	215	277	402
Mín. - Máx.	0,00-356	0,00-650	0,00-748	0,00-1570
CV%	65,3	66,5	70,2	66,6
Semana 8				
N	45	42	41	36
Media (DE)	129 (102)	228 (167)	272 (185)	402 (336)
Cociente (1)	1,00	1,77	2,10	3,11
Mediana	108	194	277	392
Mín. - Máx.	0,00-436	0,00-785	0,00-743	0,00-1660
CV%	79,1	73,1	68,2	83,5
Semana 12				
N	40	42	40	35
Media (DE)	119 (96,9)	178 (156)	312 (252)	354 (281)
Cociente (1)	1,00	1,50	2,63	2,98
Mediana	100	175	246	323
Mín. - Máx.	0,00-531	0,00-728	0,00-992	0,00-1170
CV%	81,7	88,0	80,7	79,4

A las concentraciones individuales que estaban por debajo del límite de cuantificación (<2,00 ng/ml) se les asignó una concentración en plasma de 0.

[1] Cociente medio respecto del Compuesto A, 50 mg cada día, en la misma visita.

Se determinaron los múltiplos de la $C_{\text{mínima}}$ humana para los resultados de la farmacología preclínica. Los múltiplos se calcularon dividiendo las exposiciones humanas ($C_{\text{mínima}}$ media en la semana 12) por los valores de CI_{50} o CI_{90} preclínicos. La Fig. 10A muestra los múltiplos de la exposición humana para la inhibición de TrkA *in vitro*. La Fig. 10B muestra los múltiplos de la exposición humana para la inhibición de la hiperalgesia inducida por NGF en ratas.

- 5 Ejemplo 5: Efecto de la administración oral del Compuesto A en un modelo de cistitis inducida por ciclofosfamida (CYP) en ratones

El efecto inhibitor del Compuesto A sobre el tiempo de lamido del abdomen inferior se evaluó en un modelo de cistitis inducida por CYP en ratones. La evaluación se realizó de acuerdo con M. Fujita et al., Eur J Pain. 20 (2016) 79-91. Se usaron ratones C57BL/6J macho (Charles River Laboratories Japan, Inc.) como animales experimentales.

- 10 Una vez al día durante cuatro días (días 1-4) se administraron por vía intraperitoneal 20 mg/ml de CYP (Sigma) disueltos en solución salina a un grupo de vehículo, un grupo de administración del Compuesto A y un grupo de anticuerpo anti-NGF a un volumen de 10 ml/kg, y se administró por vía intraperitoneal solución salina a un grupo simulado a un volumen de 10 ml/kg. Se disolvió un monohidrocloreto del Compuesto A en metilcelulosa (MC) al 0,5% para preparar disoluciones de 3 mg/ml, 6 mg/ml y 10 mg/ml del Compuesto A.
- 15 Una vez al día durante tres días (días 7-9), se administró por vía oral MC al 0,5% (p/v) al grupo simulado, al grupo del vehículo y al grupo del anticuerpo anti-NGF, y se administraron por vía oral las disoluciones de Compuesto A de 3 mg/ml, 6 mg/ml o 10 mg/ml al grupo de administración del Compuesto A a un volumen de 10 ml/kg. Además, se administró por vía intraperitoneal un control de isotipo BE 0083 (célula Bio X) una sola vez (día 7) al grupo simulado, al grupo del vehículo y al grupo de administración del Compuesto A, y se administró por vía intraperitoneal el anticuerpo monoclonal anti-factor de crecimiento nervioso β (NGF) (Sigma) al grupo de administración del anticuerpo anti-NGF a un volumen de 150 μ g por cabeza.
- 20

- Se registró el comportamiento de los ratones durante 90 minutos mediante el uso de una cámara de vídeo antes de la administración inicial de CYP (Pre) y el día 7, día 8 y día 10, y se midió el tiempo de lamido del abdomen inferior (segundos). El día 7 y el día 8, después de registrar el comportamiento de los ratones, se administró por vía oral MC al 0,5% (p/v) al grupo simulado, al grupo del vehículo y al grupo del anticuerpo anti-NGF, y se administró por vía oral una disolución del Compuesto A al grupo de administración del Compuesto A. Además, el día 7, después de registrar el comportamiento de los ratones, se administró intraperitonealmente el control de isotipo BE0083 al grupo simulado, al grupo del vehículo y al grupo de administración del Compuesto A, y se administró intraperitonealmente el anticuerpo anti-NGF al grupo de administración del anticuerpo anti-NGF. Se calcularon los valores medios de los tiempos de lamido de los animales individuales para cada grupo, y los resultados se muestran en la Fig. 11. El Compuesto A redujo el tiempo de lamido del abdomen inferior en este modelo animal de cistitis.
- 25
- 30

Ejemplo 6: Efecto de la administración oral del Compuesto A sobre la micción frecuente en un modelo de cistitis inducida por CYP en ratas

- 35 El efecto del Compuesto A sobre la micción frecuente, calculado mediante el volumen del vaciamiento individual y el intervalo entre micciones, se evaluó mediante el uso de un modelo de cistitis inducida por CYP en ratas. La evaluación se realizó de acuerdo con GM. Herrera et al., PLoS ONE 5 (8): e12298. Se usaron ratas hembra CD (SD) (Charles River Laboratories Japan, Inc.) como animales experimentales. Se disolvió un monohidrocloreto del Compuesto A en MC al 0,5% para preparar disoluciones de 2 mg/ml y 6 mg/ml del Compuesto A.

- 40 Se administraron por vía intraperitoneal 30 mg/ml de CYP (Sigma) disuelto en solución salina en el grupo del vehículo y en el grupo de Compuesto A, y se administró por vía intraperitoneal solución salina en el grupo simulado a 5 ml/kg (Día 1).

Se administró MC al 0,5% (p/v) por vía oral una vez al día durante 2 días (día 1-2) en el grupo simulado y el grupo del vehículo a 5 ml/kg, y se administraron por vía oral disoluciones de 2 mg/ml o 6 mg/ml del Compuesto A dos veces al día (día 1-2) en el grupo de administración del Compuesto A a 5 ml/kg.

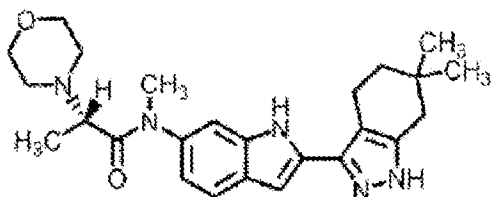
- 45 La presión intravesical y el volumen evacuado se midieron mediante cistometría el día 3, y se calcularon los volúmenes evacuados individuales y los intervalos entre micciones. Se calcularon los valores medios para cada grupo a partir de los volúmenes evacuados individuales y los intervalos entre micciones, y los resultados se muestran en la Fig. 12A y la Fig. 12B, respectivamente. El Compuesto A inhibió la micción frecuente en este modelo animal de cistitis.

Otras realizaciones

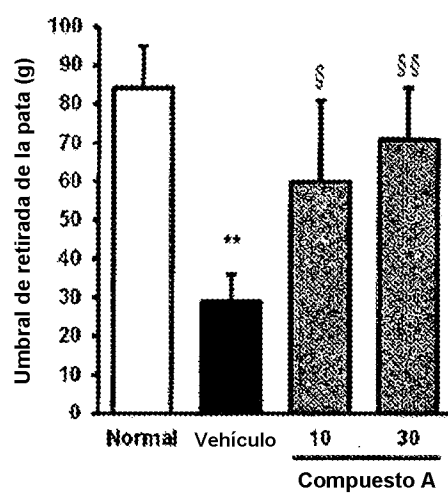
- 50 Aunque la invención se ha descrito junto con la descripción detallada de la misma, la descripción anterior pretende ilustrar y no limitar el alcance de la invención, que se define mediante el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Otros aspectos, ventajas y modificaciones están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula química estructural:



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en el tratamiento o la prevención de la cistitis intersticial, el síndrome de vejiga dolorosa, el síndrome de dolor de vejiga o el síndrome de dolor pélvico crónico en un sujeto humano que lo necesita.
2. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en donde el uso es el tratamiento o la prevención de la cistitis intersticial.
- 10 3. El compuesto para el uso de la reivindicación 2, en donde la cistitis intersticial se caracteriza por al menos un síntoma seleccionado del grupo que consiste en micción frecuente, nicturia, urgencia urinaria, aumento del deseo de orinar, vejiga hipersensible, malestar de la vejiga, dolor de la vejiga e inflamación de la vejiga.
4. El compuesto para el uso de la reivindicación 2, en donde la cistitis intersticial es cistitis intersticial de tipo Hunner o cistitis intersticial de tipo no Hunner.
- 15 5. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es un monohidrocloreto.
6. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía oral.
7. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra una vez al día.



Valores medios + desviaciones estándar, n = 8 excepto para el grupo normal (n = 6), **: p < 0,01 frente al grupo normal (prueba t de Student), §, §§; p < 0,05, p < 0,01 frente al grupo del vehículo (prueba de Steel)

FIG. 1

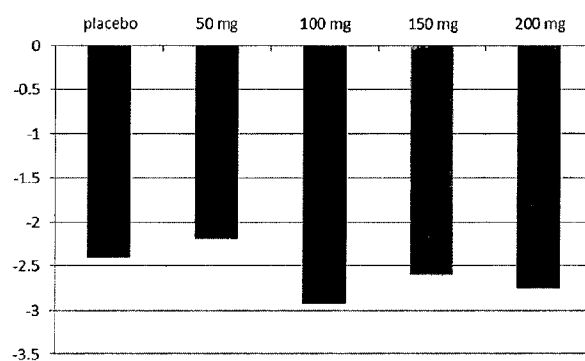


FIG. 2A

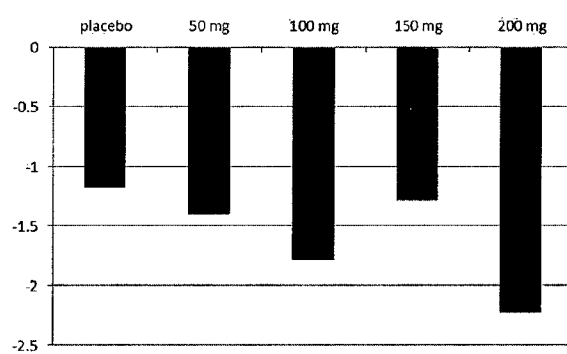


FIG. 2B

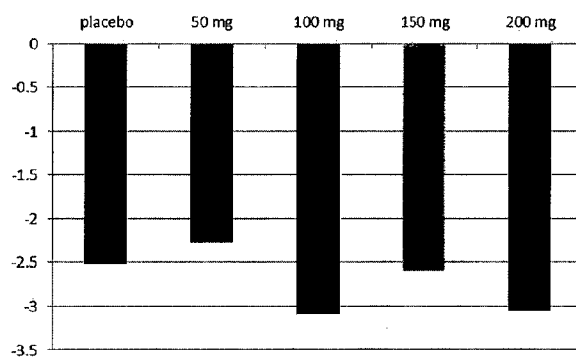


FIG. 2C

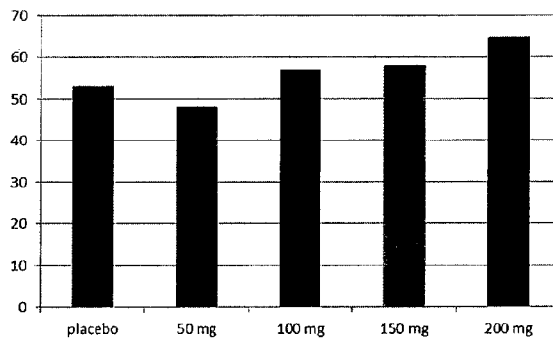


FIG. 3A

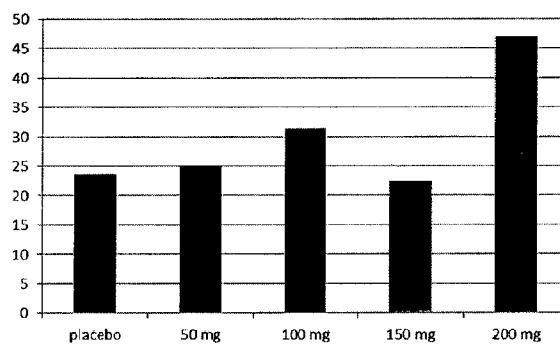


FIG. 3B

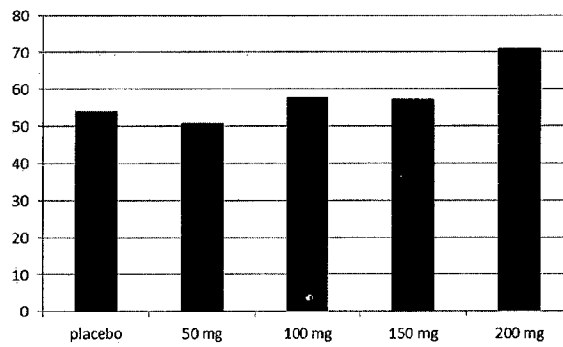


FIG. 3C

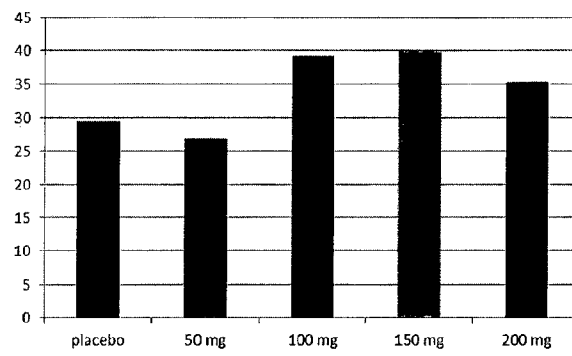


FIG. 4A

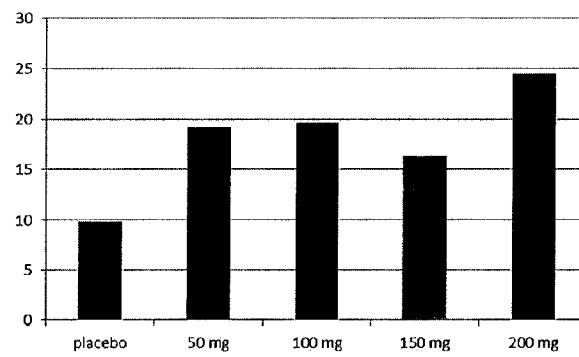


FIG. 4B

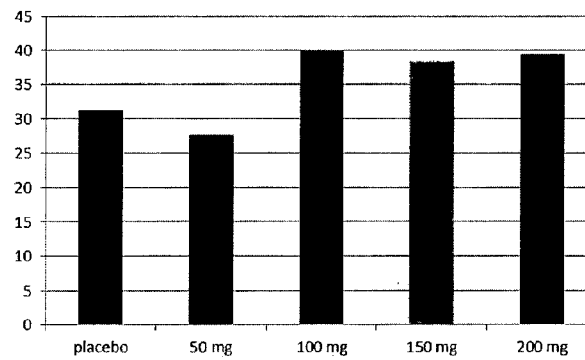


FIG. 4C

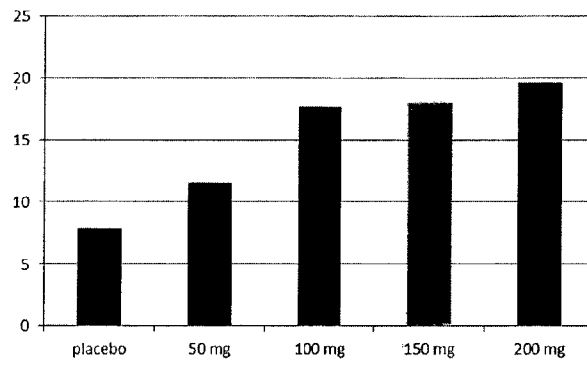


FIG. 5A

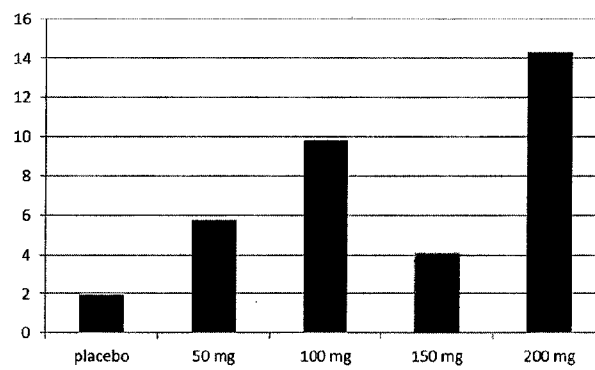


FIG. 5B

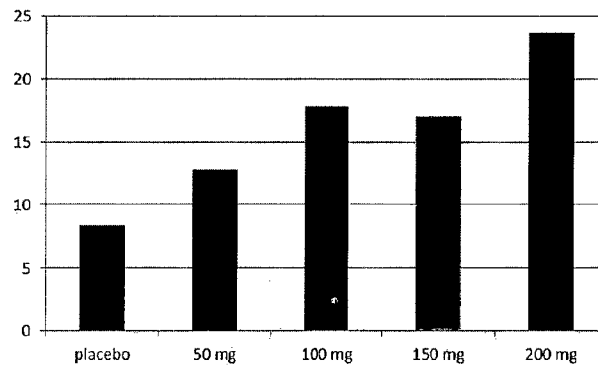


FIG. 5C

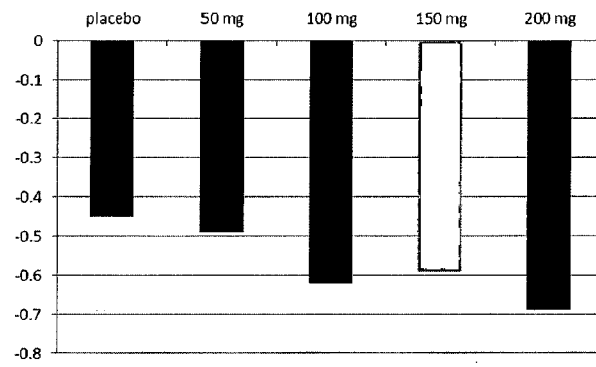


FIG. 6A

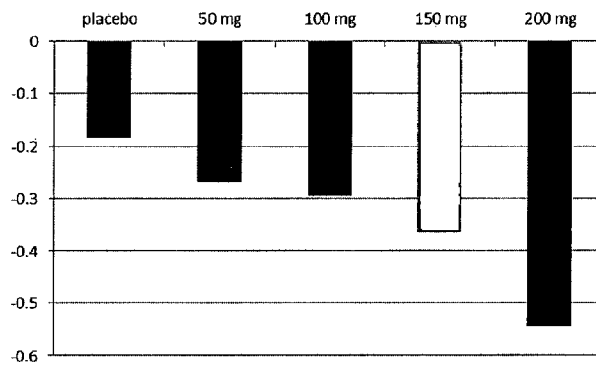


FIG. 6B

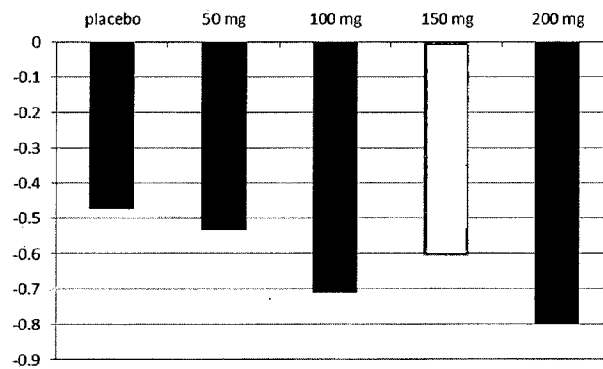


FIG. 6C

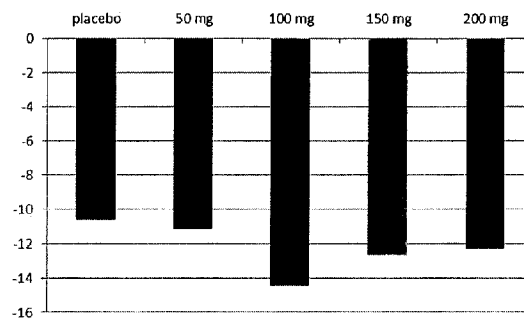


FIG. 7A

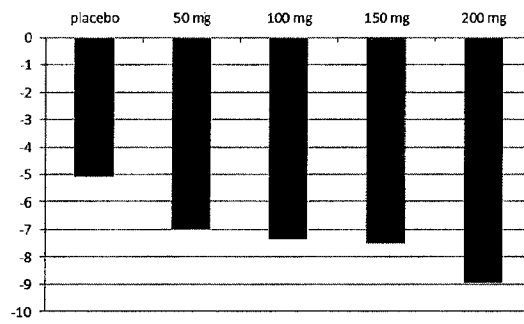


FIG. 7B

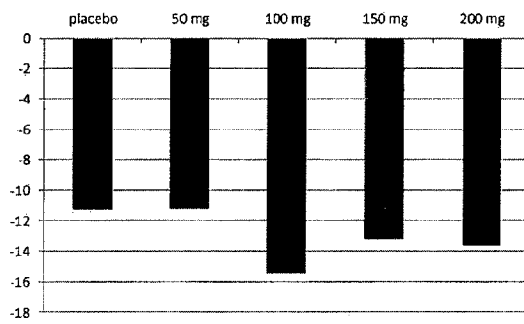


FIG. 7C

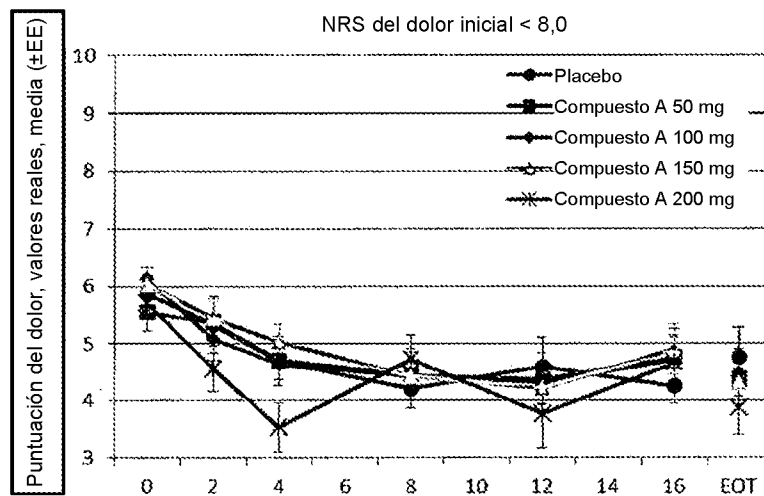


FIG. 8A

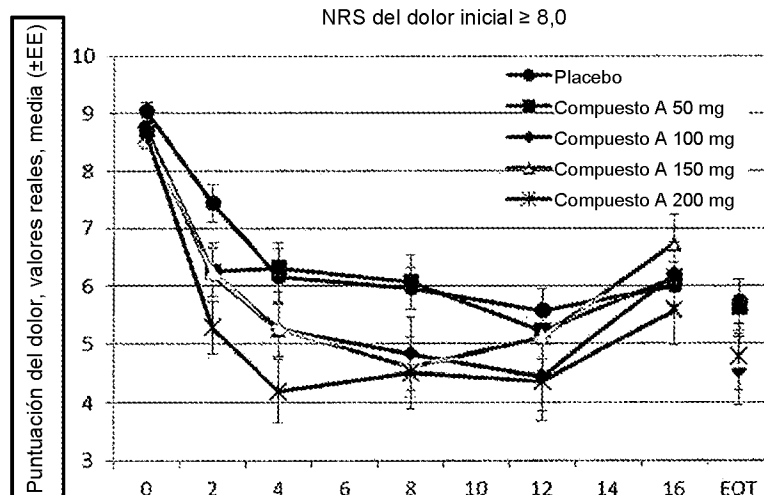


FIG. 8B

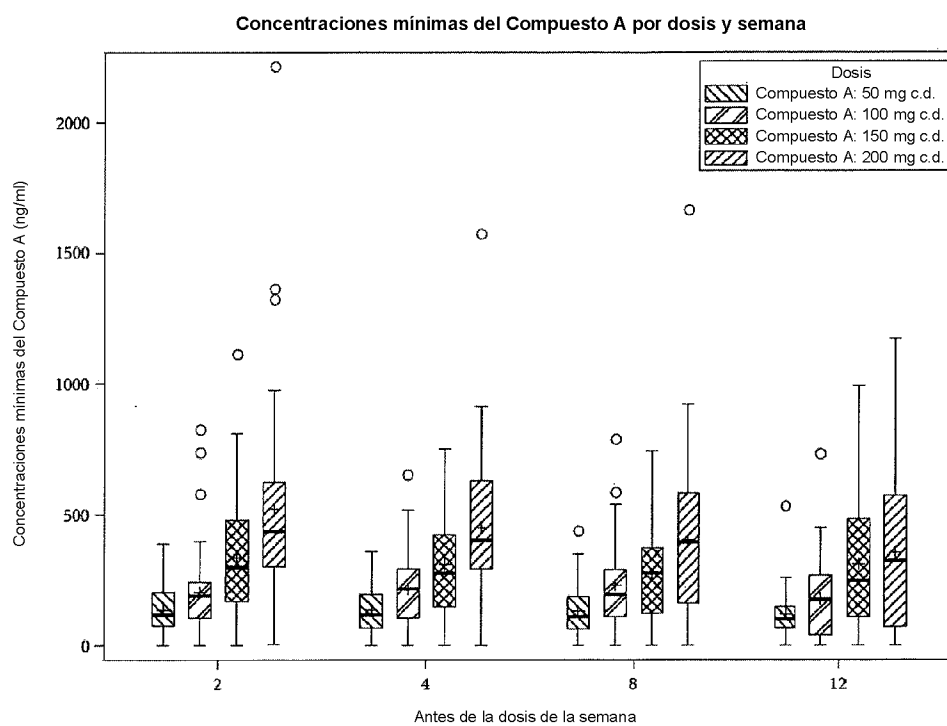


FIG. 9

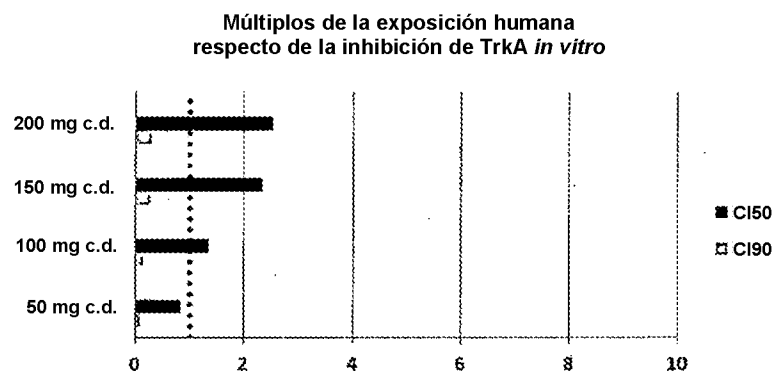


Fig. 10A

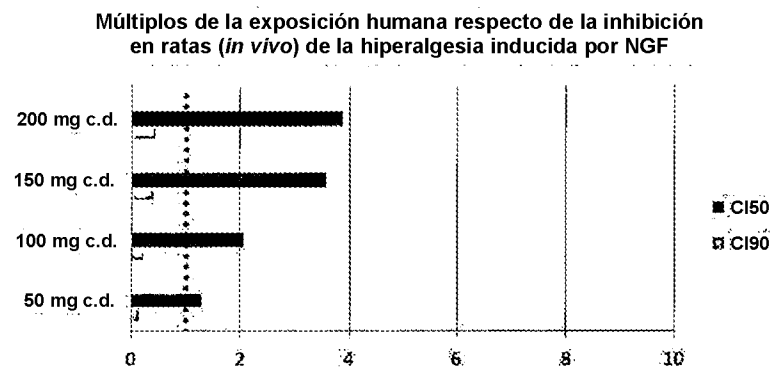
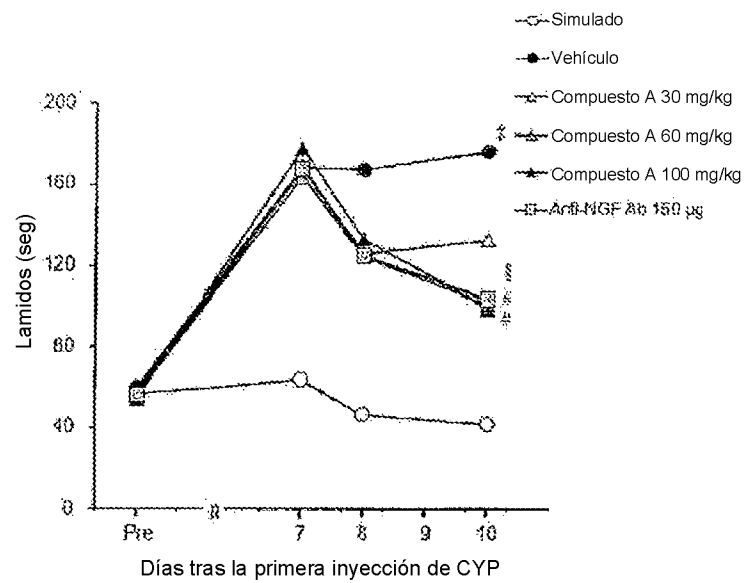
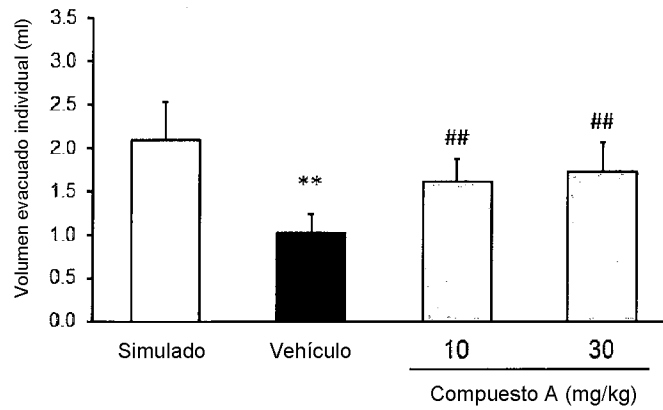


Fig. 10B



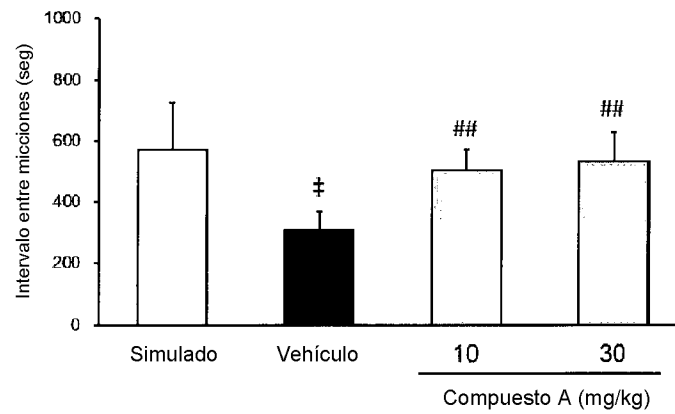
Los datos se muestran como la media (n = 12)
 ‡: p<0,01 frente al grupo simulado (prueba de Welch)
 #: p<0,05 frente al grupo del vehículo (prueba de Dunnett)
 §: p<0,05 frente al grupo del vehículo (prueba t de Student)

Fig. 11



Los datos se muestran como la media y la desviación estándar (n=8); ** p<0,01 frente al grupo simulado (prueba t de Student); ## p<0,01 frente al grupo del vehículo (prueba de Dunnett).

Fig. 12A



Los datos se muestran como la media y la desviación estándar (n=8); ‡ p<0,01 frente al grupo simulado (prueba de Welch); ## p<0,01 frente al grupo del vehículo (prueba de Dunnett).

Fig. 12B