



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 804**

51 Int. Cl.:
A61K 31/5575 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02781814 .5**
96 Fecha de presentación : **19.11.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1455794**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.09.2004**

54 Título: **Agente de apertura del canal CIC-2 para el tratamiento de la úlcera gástrica o intestinal.**

30 Prioridad: **19.11.2001 US 331542 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.05.2011

73 Titular/es: **SUCAMPO AG.**
Graben 5
6300 Zug, CH

72 Inventor/es: **Ueno, Ryuji**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 359 804 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Agente de apertura del canal CIC-2 para el tratamiento de la úlcera gástrica o intestinal

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere al uso de un agente de apertura del canal CIC-2 para elaborar una composición farmacéutica para el tratamiento profiláctico o terapéutico de alteraciones del sistema digestivo, en el que dichas alteraciones del sistema digestivo son úlcera gástrica o úlcera intestinal.

10

Antecedentes de la técnica

Un canal de cloruro es una proteína de membrana transportadora de iones para transportar iones cloruro (Cl⁻). Se ha informado de que hay varios tipos de canales de cloruro presentes en la membrana celular de nervios, músculos y epitelio, y están implicados en varias funciones fisiológicas y mecanismos de citofilaxis.

15

Por ejemplo, posteriormente se encontró que un canal de cloruro clonado a partir del órgano eléctrico de la raya eléctrica y denominado CIC-0 forma una gran familia (familia de los CIC). Algunos ejemplos de la familia de los CIC son: CIC-1, presente en el músculo esquelético de mamíferos; CIC-2, presente en el epitelio de varios órganos; CIC-3 y CIC-4, distribuidos en el hipocampo, el cerebelo, etc.; CIC-5, presente en el pulmón, el riñón, etc.; CIC-6 y CIC-7, presentes en cerebro, testículos, músculo esquelético, riñón, etc.; y CICK-1 y CICK-2 mostrados específicamente únicamente en el riñón.

20

Generalmente se dice que hay varios canales implicados en varias enfermedades. Generalmente se cree que el mal funcionamiento de estos canales o la existencia de defectos de regulación en los procesos que activan dichos canales pueden jugar un importante papel en la patogenia de dichas enfermedades y afecciones. Como resultado, un compuesto que abra varios canales y ayude a regular la función electrofisiológica de las células podría tener unas importantes capacidades terapéuticas y profilácticas para el tratamiento y el alivio de dichas dolencias.

25

Se infiere que un canal CIC-2 juega terapéuticamente un importante papel en la fibrosis quística, que es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva más conocida en la raza caucásica (Cuppoletti y col., American Journal of Physiology. Cell Physiology, 281 (1), C46-54, 2001; Joo y col., Biochemica et Biophysica Acta, 1446(3), 431-437, 1999 y Schwiebert y col., Proc . Natl. Acad. Sci. EE.UU. 97 (7), 3879-3884, 1998). Sin embargo, los detalles de otros papeles no se conocen demasiado bien.

30

35

Resumen de la invención

La presente invención se refiere al uso de 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-prostaglandina E1 o 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-18(S)-metil-prostaglandina E1 para elaborar una composición farmacéutica para el tratamiento profiláctico o terapéutico de alteraciones en el sistema digestivo, en el que dicha alteración del sistema digestivo es úlcera gástrica o úlcera intestinal.

40

La alteración del sistema digestivo incluye úlcera gástrica o úlcera del intestino grueso.

45

El sujeto que se va a tratar puede ser cualquier sujeto mamífero, incluyendo seres humanos.

Según la invención, se prepara una composición farmacéutica que comprende un compuesto con actividad de apertura del canal CIC-2 según se definió anteriormente.

50

55

La composición farmacéutica puede estar en una forma adecuada para su aplicación sistémica o tópica, que va a ser administrada mediante una administración por vía oral, intravenosa (incluyendo infusión por goteo), subcutánea, intrarrectal, intravaginal, percutánea u ocular. Algunos ejemplos de formas de dosificación usadas en la actual invención comprenden, pero no se limitan a, preparación interna, inyección, gotas, preparación externa, gotas oculares, supositorios y óvulos vaginales.

60

La dosis de principio activo puede variar dependiendo del tipo de sujeto, tal como animales o seres humanos, edad, peso, síntomas a tratar, efecto terapéutico deseable, vía de administración y periodo de tratamiento, y puede elegirse una dosis adecuada dependiendo del compuesto que se va a usar.

60

La composición farmacéutica de la invención puede comprender adicionalmente aditivos adecuados fisiológicamente aceptables, además del principio activo. El término "aditivos" usado en este documento es el nombre genérico para los siguientes: excipiente, diluyente, agentes de relleno, resolutorio, lubricante, coadyuvante, ligante, disgregante, agente de recubrimiento, agente de encapsulación, base de ungüento, base de supositorio, aerosol, emulsionante, dispersante, suspensión, espesante, agente isotonzante, tampón, agente suavizante, conservante, antioxidante,

corrector, saborizante, colorante y material funcional tal como ciclodextrina y polímero biodegradable. Estos aditivos son bien conocidos en la materia y pueden elegirse según se desee según las descripciones de los libros generales de Farmacia.

5 El término "tratamiento" usado en este documento incluye cualquier medio de control tal como la prevención, el cuidado, el alivio de la dolencia, la atenuación de la dolencia y la detención de la progresión.

10 Según la presente invención, la composición puede contener un único principio activo o una combinación de dos o más principios activos. En una combinación de principios plurales, sus respectivas dosis pueden aumentarse o disminuirse adecuadamente teniendo en consideración sus efectos terapéuticos y seguridad.

Además, la composición de la presente invención puede contener otros principios farmacéuticamente activos, siempre que no sean contrarios a los objetos de la presente invención.

15 La presente invención se describirá más detalladamente con referencia a los siguientes ejemplos, que no pretenden limitar la presente invención.

Ejemplo 1

20 (Método)

Los efectos sobre la úlcera aguda se determinaron mediante un modelo de úlcera inducida por estrés por sujeción en inmersión en agua y un modelo de úlcera inducida por indometacina.

25 La sustancia de prueba 1 se administra por vía oral a ratas Wistar macho (peso: 180-210 g) con un ayuno de 24 horas. En el modelo de úlcera inducida por estrés por sujeción en inmersión en agua, 10 minutos después de la administración por vía oral de la sustancia de prueba 1, las ratas se ataron en una jaula de estrés y se sumergieron en agua a 23°C hasta el nivel de sus xifoesternones pectorales. Seis horas después de la inversión los animales fueron sacrificados mediante dislocación cervical. En el modelo de úlcera inducida por indometacina, inmediatamente después de la administración oral de la sustancia de prueba 1 ó 2, se administró indometacina, 30 mg/kg por vía oral. Cinco horas después de la administración, los animales fueron sacrificados mediante dislocación cervical. Los estómagos extraídos de los animales se fijaron con formalina al 1% y después se diseccionaron a lo largo de las curvaturas mayores. Se midió el eje mayor (mm) de cada úlcera formada en el estómago. Los ejes mayores de las úlceras de cada animal se totalizaron, y se expresaron como coeficientes de úlcera. Basándose en los coeficientes de úlcera del grupo de control y en los de los grupos que recibieron las sustancias de prueba, se calcularon las tasas de inhibición de las úlceras.

(Resultado)

40 La Tabla 1 muestra el efecto sobre la úlcera por estrés restrictiva anti-agua y la Tabla 2 muestra el efecto sobre la úlcera anti-indometacina.

Tabla 1. Efecto sobre la úlcera por estrés restrictiva anti-agua

Grupo	Dosis (µg/kg)	n	Coeficiente de úlcera (Media ± D.T.)	Tasa de inhibición de la úlcera (%)
Control	-	10	29,3 ± 3,0	-
Sust. de prueba 1	30	10	13,4 ± 2,0**	54,3

En comparación con el grupo de control, **P < 0,01 (prueba de Dunnett)

45

Tabla 2. Efecto sobre la úlcera anti-indometacina

Grupo	Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	n	Coficiente de úlcera (Media \pm D.T.)	Tasa de inhibición de la úlcera (%)
Control	-	10	49,6 \pm 7,6	-
Sust. de prueba 1	2	10	27,9 \pm 5,1	44
Control	-	10	86,4 \pm 9,6	-
Sust. de prueba 2	1	10	35,7 \pm 8,3**	58,7
Sust. de prueba 2	3	10	30,0 \pm 4,6**	65,3

En comparación con el grupo de control, **P < 0,01 (prueba de Dunnett)

5 El resultado anterior sugiere que un agente de apertura del canal CIC-2 es eficaz para el tratamiento de la úlcera gástrica.

Ejemplo 2

(Método)

10 Se administraron intramuscularmente 4 mg/kg de cloruro de mercurio (HgCl_2) a ratas Wistar macho (peso: 245-290 g) para inducir una úlcera en el intestino grueso. Treinta minutos antes, y 2 y 6 horas después de la administración del HgCl_2 , se administró por vía subcutánea la sustancia de prueba 2. El grupo de control recibió un vehículo. Veinticuatro horas después de la administración del HgCl_2 , los animales fueron desangrados hasta morir bajo anestesia con éter. Tras una incisión abdominal, se ligaron la porción superior de la abertura ileocecal y la porción superior del ano, y se extrajo la región del intestino grueso desde el ciego hasta el recto. El intestino grueso extraído se fijó con formalina al 1% y después se diseccionó, y los ejes mayores y menores de las úlceras se midieron con un calibre bajo un microscopio estereoscópico. El producto del eje mayor multiplicado por el eje menor se expresó como el área de úlcera. Además, se calculó el área de úlcera total en cada animal, que se expresó como el área de úlcera en bruto.

(Resultado)

25 La Tabla 3 muestra el efecto sobre la úlcera anti-intestino grueso.

Tabla 3. Efecto sobre la úlcera anti-intestino grueso

Grupo	Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	n	Área en bruto de la úlcera, mm^2 (Media \pm D.T.)	Tasa de inhibición de la úlcera (%)
Control	10	5	29,0 \pm 23,5	-
Sust. de prueba 2	1000	5	15,2 \pm 15,8	54,3

En comparación con el grupo de control, **P < 0,05 (prueba de Dunnett)

30 El resultado anterior sugiere que un agente de apertura del canal CIC-2 es eficaz para el tratamiento de la úlcera intestinal.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-prostaglandina E1 o 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-18(S)-metil-prostaglandina E1 para elaborar una composición farmacéutica para el tratamiento profiláctico o terapéutico de alteraciones en el sistema digestivo, en el que dicha alteración del sistema digestivo es úlcera gástrica o úlcera intestinal.
- 10 2. El uso según se describe en la Reivindicación 1, en el que dicha alteración del sistema digestivo es úlcera gástrica o úlcera del intestino grueso.
3. El uso según se describe en la Reivindicación 1, en el que dicha alteración del sistema digestivo es úlcera gástrica.
- 15 4. El uso según se describe en la Reivindicación 1, en el que dicho compuesto es 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-18(S)-metil-prostaglandina E1.
5. El uso según se describe en la Reivindicación 1, en el que dicho compuesto es 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-prostaglandina E1.
- 20 6. El uso según se describe en la Reivindicación 1, en el que dicha alteración del sistema digestivo es úlcera del intestino grueso.