

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 729**

51 Int. Cl.:
A61K 31/557 (2006.01)
A61P 1/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **02780083 .8**
96 Fecha de presentación: **14.11.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1443938**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.08.2004**

54 Título: **UNIDAD DE DOSIFICACIÓN QUE COMPRENDE UN ANÁLOGO DE PROSTAGLANDINA PARA EL TRATAMIENTO DEL ESTREÑIMIENTO.**

30 Prioridad:
14.11.2001 US 331316 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.11.2011

73 Titular/es:
**SUCAMPO AG
GRABEN 5
6300 ZUG, CH**

72 Inventor/es:
**UENO, Ryuji y
PATCHEN, Myra, L.**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 368 729 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

Unidad de dosificación que comprende un análogo de prostaglandina para el tratamiento del estreñimiento

5 Campo Técnico

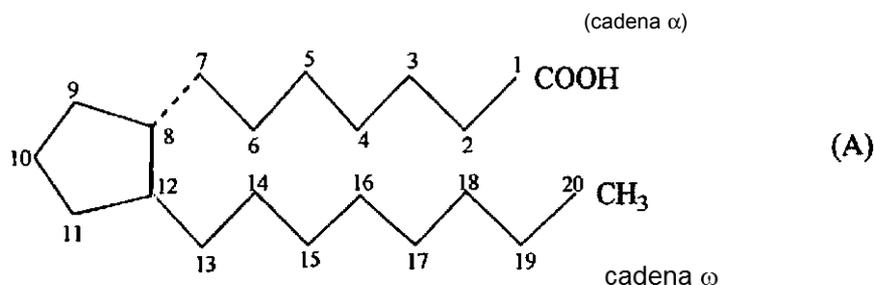
La presente invención se refiere al uso de un análogo de prostaglandina halogenado para el tratamiento y la prevención del estreñimiento en pacientes humanos

10 Técnica Anterior

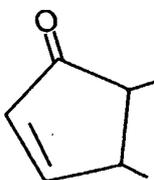
El estreñimiento se define generalmente como el paso poco frecuente y difícil de las heces. En informes médicos proporcionados se calcula que una de cada 50 personas en los Estados Unidos padece estreñimiento, lo que hace que este trastorno sea uno de los más habituales entre los americanos. El estreñimiento afecta más frecuentemente a las mujeres que a los hombres y se produce más frecuentemente en personas mayores, mostrando un aumento exponencial después de los 65 años. La incidencia real del estreñimiento es probablemente mayor a la descrita, ya que muchos individuos la padecen sin buscar atención médica profesional.

Aunque en algunos casos el estreñimiento puede producirse por obstrucción, el estreñimiento puede asociarse mayormente con factores tales como una dieta baja en fibras solubles e insolubles, ejercicio inadecuado, uso de medicamentos (en particular analgésicos opiáceos, antidepresivos anticolinérgicos, antihistaminas y vinca alcaloides), trastornos intestinales, trastornos neuromusculares, trastornos metabólicos, escasa presión abdominal o atonía muscular.

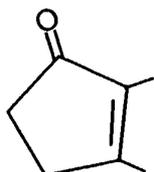
Ha sido difícil establecer una definición cuantitativa exacta del estreñimiento debido a la amplia diversidad de hábitos intestinales "normales" observados, así como a la diversa gama de síntomas e indicios asociados con el estreñimiento. La FDA ha reconocido una necesidad para el tratamiento prescriptivo del estreñimiento ocasional. Las prostaglandinas (en lo sucesivo en este documento denominadas PG) son miembros de la clase de ácidos orgánicos carboxílicos, contenidos en los tejidos u órganos de seres humanos u otros mamíferos y que presentan una amplia diversidad de actividades fisiológicas. Las PG que se encuentran de manera natural (PG primarias) poseen generalmente un esqueleto de ácido prostanóico como se muestra en la fórmula (A):



Las PG se clasifican en diversos tipos de acuerdo con la estructura y con los sustituyentes en el anillo de cinco miembros, por ejemplo, Prostaglandinas de la serie A (PGA);

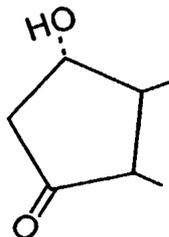


Prostaglandinas de la serie B (PGB);

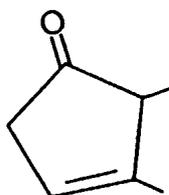


45

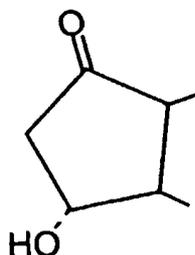
Prostaglandinas de la serie C (PGC);



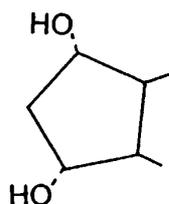
5 Prostaglandinas de la serie D (PGD);



Prostaglandinas de la serie E (PGE);



10 Prostaglandinas de la serie F (PGF);



15 y similares. Además, se clasifican en prostaglandinas PG_1 que contienen un doble enlace en la posición 13,14; PG_2 que contienen dobles enlaces en las posiciones 5,6 y 13,14; y PG_3 que contienen dobles enlaces en las posiciones 5,6, 13,14 y 17,18. Se sabe que las PG presentan diversas actividades farmacológicas y fisiológicas, por ejemplo, vasodilatación, provocan inflamación, agregación plaquetaria, estimulación del músculo uterino, estimulación del músculo intestinal, efecto anti-ulceroso y similares. Las principales prostaglandinas producidas en el sistema

20 gastrointestinal (GI) humano y son las de la serie E, I y F (Sellin, *Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. (WB Saunders Company, 1998); Robert, *Physiology of the Gastrointestinal Tract* 1407-1434 (Raven, 1981); Rampton, *Prostaglandins: Biology and Chemistry of Prostaglandins and Related Eicosanoids* 323-344 (Churchill Livingstone, 1988); Hawkey, et al., *Gastroenterology*, 89: 1162-1188 (1985); Eberhart, et al., *Gastroenterology*, 109: 285-301 (1995)).

25 En condiciones fisiológicas normales, las prostaglandinas producidas de manera endógena desempeñan una función principal manteniendo la función GI, incluyendo la regulación de la movilidad y del tránsito intestinal y la regulación de la consistencia fecal. (Sellin, *Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. (WB Saunders Company, 1998); Robert, *Physiology of the Gastrointestinal Tract* 1407-1434 (Raven, 1981); Rampton, *Prostaglandins: Biology and Chemistry of Prostaglandins and Related Eicosanoids* 323-344 (Churchill Livingstone, 1988); Hawkey, et al., *Gastroenterology*, 89: 1162-1188 (1985); Eberhart, et al., *Gastroenterology*, 109: 285-301 (1995); Robert, *Adv Prostaglandin Thromboxane Res*, 2:507-520 (1976); Main, et al., *Postgrad Med J*, 64 Suppl 1: 3-6 (1988); Sanders, *Am J Physiol*, 247: G117 (1984); Pairet, et al., *Am J Physiol.*, 250 (3 pt 1): G302-G308 (1986); Gaginella, *Textbook of Secretory Diarrhea* 15-30 (Raven Press, 1990)). Cuando se

30 administran en dosis farmacológicas, tanto la PGE_2 como la $PGF_{2\alpha}$ han demostrado estimular el tránsito intestinal y

35

producir diarrea (Robert, Physiology of the Gastrointestinal Tract 1407-1434 (Raven, 1981); Rampton, Prostaglandins: Biology and Chemistry of Prostaglandins and Related Eicosanoids 323-344 (Churchill Livingstone, 1988); Robert, Adv Prostaglandin Thromboxane Res, 2:507-520 (1976)). Adicionalmente, los efectos secundarios más comúnmente descritos de misoprostol, un análogo de PGE₁ desarrollado para el tratamiento de la enfermedad ulcerosa péptica, es la diarrea (Monk, et al., Drugs 33 (1): 1-30 (1997)).

La PGE o PGF puede estimular al intestino y producir contracción intestinal, aunque el efecto acumulador de fluidos gastrointestinales (enteropooling) es pobre. Por consiguiente, no es posible usar las PGE o PGF como laxante debido a efectos secundarios tales como dolor de estómago producido por contracción intestinal.

Se han descrito mecanismos múltiples, incluyendo modificación de respuestas nerviosas entéricas, modificación de contracción del músculo liso, estimulación de la secreción mucosa, estimulación iónica celular (en particular transporte IC electrogénico) y aumento del volumen de líquido intestinal, que contribuyen a los efectos GI de las prostaglandinas (Robert, Physiology of the Gastrointestinal Tract 1407-1434 (Raven, 1981); Rampton, Prostaglandins: Biology and Chemistry of Prostaglandins and Related Eicosanoids 323-344 (Churchill Livingstone, 1988); Hawkey, et al., Gastroenterology, 89: 1162-1188 (1985); Eberhart, et al., Gastroenterology, 109: 285-301 (1995); Robert, Adv Prostaglandin Thromboxane Res, 2:507-520 (1976); Main, et al., Postgrad Med J, 64 Suppl 1: 3-6 (1988); Sanders, Am J Physiol, 247: G117 (1984); Pairet, et al., Am J Physiol, 250 (3 pt 1): G302-G308 (1986); Gaginella, Textbook of Secretary Diarrhea 15-30 (Raven Press, 1990); Federal Register Vol. 50, No. 10 (GPO, 1985); Pierce, et al., Gastroenterology 60 (1): 22-32 (1971); Beubler, et al., Gastroenterology, 90: 1972 (1986); Clarke, et al., Am J Physiol 259: G62 (1990); Hunt, et al., J Vet Pharmacol Ther, 8 (2): 165-173 (1985); Dajani, et al., Eur J Pharmacol, 34(1): 105-113 (1975); Sellin, Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management 1451-1471 (WB Saunders Company, 1998)). Adicionalmente, las prostaglandinas han demostrado tener efectos citoprotectores (Sellin, Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. (WB Saunders Company, 1998); Robert, Physiology of the Gastrointestinal Tract 1407-1434 (Raven, 1981); Robert, Adv Prostaglandin Thromboxane Res 2:507-520 (1976); Wallace, et al., Aiment Pharmacol Ther 9: 227-235 (1995)).

La Patente de Estados Unidos N° 5.317.032 de Ueno et al. describe laxantes análogos de prostaglandinas, incluyendo la existencia de tautómeros bicíclicos y la Patente de Estados Unidos N° 6.414.016 de Ueno describe los tautómeros bicíclicos que tienen actividad pronunciada como agentes antiestreñimiento. Los tautómeros bicíclicos, sustituidos por uno o más átomos de halógeno pueden emplearse en pequeñas dosis para aliviar el estreñimiento. En la posición C-16, especialmente, pueden emplearse átomos de flúor, en pequeñas dosis, para aliviar el estreñimiento. Sin embargo, no se conocen las dosis mediante las cuales estos análogos de prostaglandina son óptimamente eficaces. Además, se necesita determinar el intervalo en el cual los análogos de PG son inocuos, ejerciendo al mismo tiempo aún efecto terapéuticos. Será necesario realizar estudios clínicos de variación de dosis para evaluar la seguridad y tolerancia de análogos de PG.

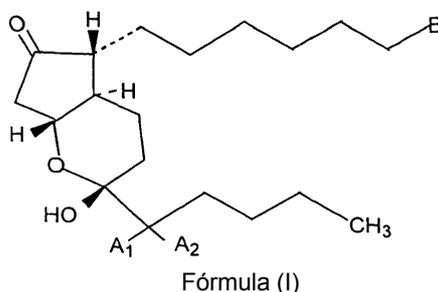
La Solicitud de Patente Internacional WO 02/089812 describe el efecto de 3,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-PGE₁ contra el estreñimiento inducido por opioides en ratas a una dosis de 1 µg/kg.

La Solicitud de Patente Internacional WO 02/20007, que pertenece al estado de la técnica según el Artículo 54(3) EPC, describe el uso de 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-PGE₁ para el tratamiento del estreñimiento. Los compuestos ensayados de acuerdo con este documento se administraron a voluntarios sanos.

Descripción de la Invención

Es por lo tanto un objeto de la presente invención proporcionar una estrategia terapéutica, factible para aliviar y prevenir el estreñimiento en pacientes humanos.

Por tanto, la presente invención proporciona el uso de un análogo de prostaglandina (PG) representado por la Fórmula (I) y/o sus tautómeros:



en la que A₁ y A₂ son átomos de halógeno iguales o diferentes y B es -COOH, incluyendo sus sales, ésteres o amidas, farmacéuticamente aceptables,

en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de una unidad de dosificación para usar en el alivio del estreñimiento en un paciente humano, en la que la unidad de dosificación contiene dicho análogo de PG en una cantidad de aproximadamente 24 µg y en la que dicha unidad de dosificación se administra las suficientes veces al día de manera que la dosis diaria total del análogo de PG está en el intervalo de aproximadamente 48-72 µg.

De acuerdo con la invención, el análogo de PG halogenado de fórmula (I) se halogena preferiblemente con átomos de flúor para tener un efecto laxante.

La dosis diaria total preferible del análogo de PG es de aproximadamente 48 µg.

De acuerdo con la invención el excipiente farmacéutico puede ser preferiblemente un ácido graso de cadena media para proporcionar una unidad de dosificación que se administra por vía oral.

Breve descripción de los figuras

Figura 1. Gráfico del número medio diario de movimientos intestinales espontáneos en la población con intención de tratar. Los movimientos intestinales diarios se evaluaron para las dosis de 0 µg, 24 µg, 48 µg y 72 µg del compuesto A durante 0, 1, 2 y 3 semanas de medicación.

En el gráfico, \square =valor de p global estadísticamente significativo basándose en un ensayo de Cochran-Mantel Haenszel (CMH) usando puntuaciones ridit modificadas, controladas para el sitio y usando un procedimiento de ensayo múltiple secuencialmente rechazado modificado de Shaffer. *=comparación por pares estadísticamente significativa basándose en un ensayo de Cochran-Mantel Haenszel (CMH) que compara placebo con fármaco activo usando puntuaciones ridit modificadas, controladas para el sitio y usando un procedimiento de ensayo múltiple secuencialmente rechazado modificado de Shaffer.

Figura 2. Gráfico de número medio semanal de movimientos intestinales espontáneos en la población con intención de tratar. El número medio de movimientos intestinales se comparó a través de los diferentes grupos de tratamiento durante 0 semanas, semana 1, semana 2 y semana 3.

En el gráfico, \square =valor de p global estadísticamente significativo basándose en un ensayo Cochran-Mantel Haenszel (CMH) usando puntuaciones ridit modificadas, controladas para el sitio y usando un procedimiento de ensayo múltiple secuencialmente rechazado modificado de Shaffer. *=comparación por pares estadísticamente significativa basándose en un ensayo de Cochran-Mantel Haenszel (CMH) que compara placebo con fármaco activo usando puntuaciones ridit modificadas, controladas para el sitio y usando un procedimiento de ensayo múltiple secuencialmente rechazado modificado de Shaffer. La línea de puntos representa la línea de corte para el estreñimiento definida como <3 movimientos intestinales espontáneos por semana.

Figura 3. Gráfico de la eficacia del fármaco de estudio en la población con intención de tratar. La eficacia del fármaco de estudio para los diferentes grupos de tratamiento se clasificó en una escala de 0-4, siendo la puntuación 4 la más eficaz.

En el gráfico, \square =valor de p global estadísticamente significativo basándose en un ensayo de Cochran-Mantel Haenszel (CMH) usando puntuaciones ridit modificadas, controladas para el sitio y usando un procedimiento de ensayo múltiple secuencialmente rechazado modificado por Shaffer. *=comparación por pares estadísticamente significativa basándose en un ensayo de Cochran-Mantel Haenszel (CMH) que compara placebo con fármaco activo usando puntuaciones ridit modificadas, controladas para el sitio y usando un procedimiento de ensayo múltiple secuencialmente rechazado modificado de Shaffer. Escala de clasificación: 0= nada eficaz, 1= algo eficaz, 2= moderadamente eficaz, 3= bastante eficaz y 4= extremadamente eficaz.

Descripción Detallada de la Invención

La presente invención proporciona el uso de un análogo de prostaglandina halogenado como un ingrediente activo para la preparación de una unidad de dosificación para una composición contra el estreñimiento.

Se piensa que los laxantes actúan por la combinación de uno o más mecanismos para aumentar el contenido acuoso de las heces y promover el traspaso del contenido en el intestino. Los análogos de prostaglandina halogenados de fórmula (I) parece que alivian el estreñimiento actuando principalmente en la mucosa intestinal que influye en el traspaso de electrolitos y agua desde las paredes intestinales al interior de los vasos sanguíneos y/o desde los vasos sanguíneos al interior del intestino. Esto produce la reducción de absorción de agua y/o el aumento de secreción de agua a través del intestino, aumentando la acumulación de agua intrainestinal y el traspaso del contenido intrainestinal.

Los autores de la presente invención han descubierto un régimen de dosificación y formulaciones adecuadas de análogos de prostaglandina halogenados para el tratamiento y la prevención del estreñimiento. En el presente documento se describe una unidad de dosificación que comprende un análogo de PG y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Preparación de una unidad de dosificación

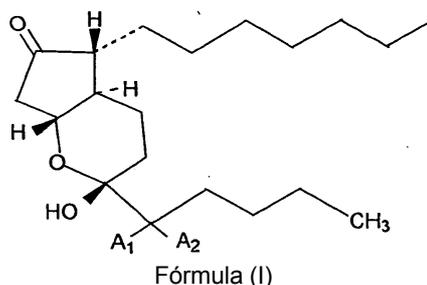
La unidad de dosificación comprende un análogo de prostaglandina de fórmula (I) y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 La cantidad de análogo de PG presente en la unidad de dosificación es de aproximadamente 24 μg . Como se usa en el presente documento, cuando el término "aproximadamente" se usa junto con una unidad de medición puede definirse como +/- 30% y +/- 20%, preferiblemente +/- 10%.

10 La unidad de dosificación de la invención puede usarse para tratar el estreñimiento y como remedio preventivo en seres humanos.

(i) Análogos de PG

15 En la presente invención, el análogo de PG se representa mediante la fórmula (I):



20 en la que en la que A_1 y A_2 son átomos de halógeno y B es $-\text{COOH}$, su sal, éster o amida farmacéuticamente aceptables.

El término "halógeno" se usa convencionalmente para incluir átomos de flúor, cloro, bromo y yodo. Los átomos de halógeno particularmente preferibles para A_1 y A_2 son átomos de flúor.

25 El análogo de PG halogenado de fórmula (I) usado en la presente invención puede ser una amida, una sal o un éster. Dichas sales incluyen sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, las de metales alcalinos tales como sodio y potasio; las de metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio, las de sales de amonio fisiológicamente aceptables tales como sal de amoniaco, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, ciclohexilamina, bencilamina, peperidina, etilendiamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, monometilmonoetanolamina, trometamina, lisina, procaína, cafeína, arginina y tetralquilamonio y similares. Estas sales pueden prepararse mediante un proceso convencional, por ejemplo, a partir del ácido y base correspondiente o por intercambio salino.

35 Dichos ésteres incluyen, por ejemplo, ésteres de alquilo lineales o ramificados, que pueden contener uno o más enlaces insaturados tales como metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, t-butilo, pentilo y 2-etilhexilo.

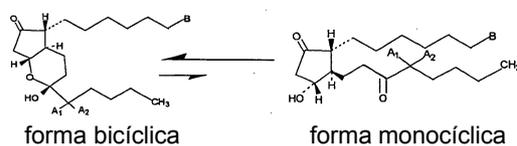
Las amidas preferidas son metil, etil, propil, isopropil y butil amidas.

40 En una realización preferida, la unidad de dosificación comprende un análogo de PG de fórmula (I) en el que A_1 y A_2 son átomos de flúor. Se prefiere aún más aquella en la que B es $-\text{COOH}$.

Una unidad de dosificación, como se define en el presente documento, es una unidad de análogo de PG halogenado para administrar. Pueden administrarse unidades de dosificación sencillas o múltiples, constituyendo en la dosis una cantidad de análogo de PG halogenado que produzca el efecto laxante deseado.

45 El agente activo de esta invención existe como un compuesto bicíclico en un estado sólido, pero parcialmente forma un tautómero del compuesto anterior cuando se disuelve en un disolvente. En ausencia de agua, los compuestos representados por la fórmula (I) se encuentran predominantemente en forma del compuesto bicíclico. En medio acuoso, se cree que los enlaces de hidrógeno se producen, por ejemplo, entre la posición cetona en la posición C-15, impidiendo por lo tanto la formación de anillo bicíclico. Además, se cree que los átomos de halógeno en la posición C-16 promueven la formación de anillo bicíclico. El tautomerismo entre el resto hidroxilo, en la posición C-11, y cetona, en la posición C-15, como se muestra a continuación, es específicamente significativo en el caso de compuestos que tienen un enlace sencillo en las posiciones 13,14 y dos átomos de flúor en la posición C-16.

55 Por consiguiente, la unidad de dosificación puede comprender isómeros de los compuestos análogos de PG halogenados. Por ejemplo, tautómeros mono-cíclicos que tienen un grupo cetona en la posición C-15 y átomos de halógeno en la posición C-16.



5 Un compuesto preferido, de acuerdo con la invención, en su forma monocíclica, puede denominarse 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-PGE₁, de acuerdo con la nomenclatura de las prostaglandinas convencional.

(ii) El excipiente farmacéuticamente aceptable

10 De acuerdo con la invención, la unidad de dosificación puede formularse de cualquier forma. El excipiente farmacéuticamente adecuado puede, por lo tanto, seleccionarse dependiendo de la forma de la unidad de dosificación deseada. De acuerdo con la invención, la expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa una sustancia inerte, que es adecuada para la forma, combinada con el ingrediente activo de la invención.

15 Por ejemplo, la composición sólida para administración oral de la presente invención puede incluir comprimidos, preparaciones, gránulos y similares. En dicha composición sólida, pueden mezclarse uno o más ingredientes activos con al menos un diluyente inactivo, por ejemplo, lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinil pirrolidona, aluminato metasilicato de magnesio y similares. De acuerdo con el desarrollo normal, la composición puede contener aditivos distintos del diluyente inactivo, por ejemplo, lubricantes tales como estearato de magnesio; disgregantes tales como gluconato de calcio fibroso; estabilizantes tales como ciclodextrina, por ejemplo, α , β - o γ -ciclodextrina; ciclodextrina eterificada, tal como dimetil- α -, dimetil- β -, trimetil- β - o hidroxipropil- β -ciclodextrina; ciclodextrina ramificada tal como glucosil-, maltosil- ciclodextrina; cyclodextrina formilada, ciclodextrina con azufre; fosfolípidos y similares. Cuando se usan las ciclodextrinas anteriores, a veces pueden formarse compuestos de inclusión con ciclodextrinas para potenciar la estabilidad. Como alternativa, pueden usarse frecuentemente fosfolípidos para formar liposomas, dando como resultado una estabilidad potenciada.

25 Los comprimidos o píldoras pueden cubrirse con una película que es soluble en el estómago o intestino, tal como azúcar, gelatina, hidroxipropil celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa según sea necesario. Adicionalmente, pueden formarse como cápsulas con sustancias absorbibles tales como gelatinas. Preferentemente, la unidad de dosificación se formula en una cápsula de gelatina blanda con el contenido líquido del análogo de PG halogenado y un triglicérido de ácidos grasos de cadena media. Entre los ejemplos de triglicéridos de ácidos grasos de cadena media usados en la presente invención se incluye un triglicérido de un ácido graso saturado o insaturado que tiene 6-14 átomos de carbono que puede tener una cadena ramificada. Un ácido graso preferido es un ácido graso saturado de cadena lineal, por ejemplo ácido capríco (C6), ácido caprílico (C8), ácido cáprico (C10), ácido láurico (C12) y ácido mirístico (C14). Además, pueden usarse dos o más triglicéridos de ácidos grasos de cadena media en combinación. En la solicitud PCT publicada WO 01/27099 se describen otros excipientes adecuados.

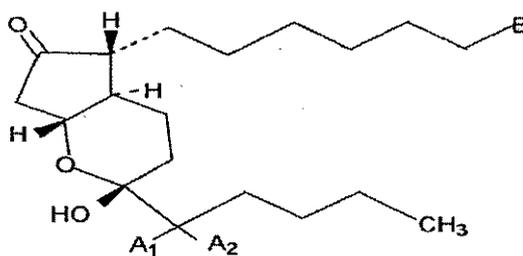
35 Una composición líquida para administración oral puede ser una emulsión, solución, suspensión, jarabe, elixir farmacéuticamente aceptable y también puede usarse un diluyente no activo. Dicha composición puede contener, además de diluyente no activo, adyuvantes tales como lubricantes y agentes de suspensión, edulcorantes, saporíferos, conservantes, solubilizantes, antioxidantes y similares. Los detalles de los aditivos pueden seleccionarse de los descritos en cualquier libro de texto general en el campo farmacéutico. Dichas composiciones líquidas pueden incluirse directamente en cápsulas blandas. Las soluciones para administración parenteral, por ejemplo, supositorios, enemas y similares, de acuerdo con la presente invención, incluyen soluciones, suspensiones, estériles, acuosas o no acuosas, emulsiones, detergentes y similares. La solución y suspensión acuosa incluye, por ejemplo, agua destilada, solución salina fisiológica y solución de Ringer.

45 La solución y suspensión no acuosa incluye, por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol, triglicéridos de ácidos grasos, aceite vegetal, tal como aceite de oliva, alcoholes tales como etanol, polisorbato y similares. Dicha composición puede contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, emulsionantes, dispersantes, antioxidantes y similares.

50 La unidad de dosificación fabricada de acuerdo con la presente invención es parenteralmente aceptable, sin embargo se prefiere la administración oral. La sustancia de ensayo se disuelve preferiblemente en Panacet 800 (triglicérido de ácido graso de cadena media preparado por Nippon Oil & Fat Co., Ltd., Amagasaki, Japón) y se carga en una cápsula (cada cápsula contiene 200 μ l de la mezcla).

Un método para tratar el estreñimiento

60 Un método para aliviar o prevenir el estreñimiento en un paciente humano comprende administrar al paciente una unidad de dosificación que comprende (i) un análogo de PG representado por la fórmula (I) o sus tautómeros en el intervalo de aproximadamente 6-96 μ g:



Fórmula (I)

5 y (ii) un excipiente farmacéuticamente aceptable. A₁ y A₂ del análogo de PG representados por la fórmula (I) son átomos de halógeno y B es -COOH, su sal éster o amida farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, los átomos de halógeno son átomos de flúor.

10 La unidad de dosificación fabricada de acuerdo con la presente invención puede administrarse por vía sistémica o por vía local mediante administración oral o parenteral, incluyendo un supositorio, enema y similar. Las unidades de dosificación sencillas o múltiples pueden administrarse para conseguir la dosis deseada.

La dosis diaria total del análogo de PG está en el intervalo de aproximadamente 48-72 µg.

15 La dosis puede variar algo, según el criterio del médico, dependiendo de la edad y del peso del paciente, de las afecciones, del efecto terapéutico, de la vía de administración, del tiempo de tratamiento y similar.

Ejemplos

20 Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención pero de ninguna manera pretenden limitar el alcance de la presente invención. En los ejemplos que se indican a continuación se usan las siguientes abreviaturas:

SA	Suceso adverso
IDT	Intención de tratar
PO	Per Os (por vía oral)
25 PP	Por Protocolo
SE	Seguridad Evaluable

30 Todos los pacientes asignados al azar que tomaron al menos una dosis de la medicación del estudio con ocultación doble constituyeron la población de seguridad evaluable (SE). Estos pacientes se incluyeron en los datos demográficos, datos característicos de la línea basal y análisis de seguridad. Para determinar la eficacia, se usó el mismo conjunto de datos y se denominó población con intención de tratar (IDT). Los pacientes que no acataron el régimen de tratamiento o que tomaron medicación simultánea no permitida se consideraron transgresores del protocolo. También se realizaron análisis de eficacia clave sobre la población por protocolo (PP) que excluyeron todos los datos para las semanas afectadas por los transgresores del protocolo. Los pacientes cuyos tratamientos se ajustaron se analizaron en su grupo de tratamiento original (es decir, según asignación al azar).

Ejemplo 1 - Estudios de Dosificación de Fase I

40 Se evaluó la seguridad y la tolerancia del compuesto A oral (13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-PGE₁) en 16 voluntarios en un estudio de dosis única de fase I (fase Ia) a dosis comparadas en aumento por persona de 6 µg, 12 µg, 24 µg, 48 µg, 72 µg y 96 µg y en 24 voluntarios en un estudio de dosis múltiple de fase I (fase Ib) a dosis en aumento por persona de 24 µg, 30 µg y 36 µg del compuesto A administrada tres veces al día (TVD) (es decir, dosis diaria total por persona de 72 µg, 90 µg y 108 µg) durante 6 días.

45 En los estudios de fase I, la aparición de náuseas fue la toxicidad limitante de la dosis. La dosis única máxima tolerada por persona del compuesto A fue de 96 µg y la dosis múltiple máxima tolerada por persona del compuesto A fue de 36 µg tomada TVD (es decir, una dosis diaria total de 108 µg).

Estudio de dosis única en aumento

50 La dosis única máxima tolerada del compuesto A oral fue de 96 µg. En el estudio de fase Ia, no se produjeron sucesos adversos graves (SAG) a ningún nivel de dosis, pero hubo un total de 49 SA. Estos se produjeron en 13 de los 17 voluntarios y en todos se resolvió. Los voluntarios que recibieron placebo sufrieron cinco SA. La mayoría de los SA pudieron clasificarse como respuestas o sucesos comúnmente descritos en ensayos clínicos en fase I (tales como cefalea y mareo) o como respuestas farmacodinámicas esperadas del compuesto A (tales como movimientos intestinales sueltos, diarrea y retortijones abdominales).

55 La cantidad de sucesos adversos aumentaba con la dosis. El aumento de la frecuencia y gravedad de los SA

observado entre los cuatro primeros aumentos de dosis y los dos aumentos de dosis finales, junto con el aumento adicional en los SA entre los dos aumentos de dosis finales, sugirió que 96 µg fue la dosis única máxima tolerada del compuesto A oral.

- 5 La frecuencia del movimiento intestinal se evaluó durante el período 24 horas después de la dosificación de cada grupo de nivel de dosis. Los movimientos intestinales se experimentaron en los grupos de placebo y en todos los grupos de dosis activa. Hubo una tendencia a un aumento de movimientos intestinales en sujetos tratados con el compuesto A en comparación con los tratados con placebo. Los efectos más llamativos se observaron en sujetos tratados a un nivel de dosis de 96 µg. En comparación con sólo tres de doce sujetos que sufrieron movimientos
- 10 intestinales en el grupo placebo, los seis sujetos en el grupo de 96 µg del compuesto A sufrieron movimientos intestinales. Además, el número medio de movimientos intestinales por sujeto en este grupo del compuesto A (1,5) fue tres veces mayor que el número medio de movimientos intestinales por sujeto en el grupo placebo (0,5).

Estudio de dosis múltiple en aumento

- 15 Se determinó que el compuesto A era óptimo cuando se administraba a una dosis de 24 µg TVD y se determinó que era inocuo y tolerable hasta 36 µg cuando se administraba TVD durante al menos 6 días. Los SA experimentados eran los asociados con la acción farmacológica esperada del compuesto A. Sin embargo, dado que el número de movimientos intestinales máximos totales se consiguió a un nivel de dosis de 24 µg y que el aumento de la dosis no estaba asociado con efectos farmacodinámicos en aumento, aunque estaban asociados con un aumento del perfil de SA, se determinó que el nivel de dosis de 24 µg era la dosis eficaz mejor tolerada en voluntarios sanos.
- 20

- Los voluntarios no sufrieron SAG. Las náuseas fueron el principal efecto secundario limitante de la dosis observado durante el estudio. A un nivel de dosis de 24 µg, un voluntario tuvo tres episodios de náuseas y a un nivel de dosis de 30 µg, dos voluntarios sufrieron un total de tres episodios de náuseas. A un nivel de dosis de 36 µg, se observó un aumento notable en la frecuencia de las náuseas, sufriendo cinco voluntarios de seis, a los que se había administrado una dosis a ese nivel, trece episodios de náuseas. Después de esto, un voluntario a un nivel de 36 µg sufrió doce episodios de diarrea o deposiciones sueltas, dos episodios de náuseas y tres episodios de retortijones abdominales durante el período de dosificación. Todos los síntomas vitales y mediciones ECG fueron normales a lo largo del periodo de estudio y no se observaron anomalías físicas o del sistema nervioso central. Se determinó que el nivel de dosis de 36 µg era la dosis oral múltiple máxima tolerada para el régimen de tratamiento TVD.
- 25
- 30

- En este estudio también se evaluó la frecuencia del movimiento intestinal. Al igual que en el estudio de dosis única en aumento de fase I, los grupos de tratamiento del compuesto A mostraron más movimientos intestinales que en el grupo placebo. En este estudio se sufrieron un total de 193 movimientos intestinales. De éstos, 31 se produjeron en el grupo placebo, 70 en el grupo de 24 µg, 51 en el grupo de 30 µg y 41 en el grupo de 36 µg.
- 35

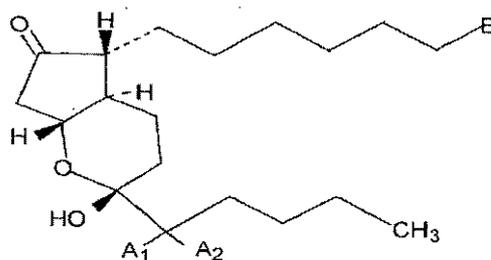
Ejemplo 2. Estudios de dosificación en fase II

- 40 Se trataron pacientes cualificados con placebo o con dosis diarias totales de 24 µg, 48 µg o 72 µg del compuesto A durante 21 días. Se tomó una cápsula con placebo o con compuesto A 3 veces cada día (por la mañana -AM-, a mediodía y por la tarde-PM-). El compuesto A se administró como cápsulas orales de 24 µg. Los pacientes asignados para recibir la dosis diaria total del compuesto A de 24 µg tomaron una cápsula del compuesto A AM y una cápsula de placebo correspondiente a mediodía y PM; los pacientes asignados para recibir la dosis diaria total del compuesto A de 48 µg tomaron una cápsula del compuesto A AM y PM y una cápsula de placebo correspondiente al mediodía; los pacientes asignados para recibir la dosis diaria total del compuesto A de 72 µg recibieron una cápsula del compuesto A AM, al mediodía y PM.
- 45

- Basándose en los resultados de eficacia global, dosis del compuesto A tan bajas como 24 µg tendieron a aliviar el estreñimiento, sin embargo, basándose en análisis estadísticos, la dosis mínima eficaz del compuesto A fue de 48 µg al día. En comparación con el tratamiento con placebo, los pacientes que tomaron 48 µg o 72 µg del compuesto A sufrieron aumentos estadísticamente significativos en el número medio diario de movimientos intestinales espontáneos la semana 1 y la semana 2. La administración de 48 µg o 72 µg del compuesto A produjo un aumento estadísticamente significativo en la proporción de pacientes que sufrió un movimiento intestinal espontáneo el día 1.
- 50
- 55 Se observaron mejoras estadísticamente significativas en la consistencia de las heces en todos los puntos de tiempo post-basales en pacientes que tomaron 48 µg y 72 µg del compuesto A. Se observaron mejoras estadísticamente significativas en cuanto a la gravedad del estreñimiento la semana 3 en pacientes que tomaron 48 µg del compuesto A y las semanas 2 y 3 en pacientes que tomaron 72 µg del compuesto A.

REIVINDICACIONES

1. El uso de un análogo de prostaglandina (PG) representado por la fórmula I y/o sus tautómeros



Fórmula (I)

en la que A_1 y A_2 son átomos de halógeno iguales o diferentes y B es $-\text{COOH}$, incluyendo sus sales, ésteres o amidas farmacéuticamente aceptables,

en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable para fabricar una unidad de dosificación para su uso en el alivio del estreñimiento en un paciente humano, en el que la unidad de dosificación contiene dicho análogo de PG en una cantidad de aproximadamente $24 \mu\text{g}$ y en el que dicha unidad de dosificación se administra las suficientes veces al día de manera que la dosis diaria total del análogo de PG esté en el intervalo de aproximadamente $48\text{-}72 \mu\text{g}$.

2. El uso de la reivindicación 1, en el que dicho análogo de PG es un tautómero monocíclico de fórmula (I).

3. El uso de la reivindicación 1 ó 2, en el que dicho excipiente farmacéuticamente adecuado es aceptable por vía oral.

4. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que dicho excipiente farmacéuticamente adecuado es un ácido graso de cadena media.

5. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que A_1 y A_2 son átomos de flúor.

6. El uso de la reivindicación 5, en el que B es $-\text{COOH}$.

7. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que dicha unidad de dosificación se administra las suficientes veces al día de manera que la dosis diaria total del análogo de PG es de aproximadamente $48 \mu\text{g}$.

Fig.1

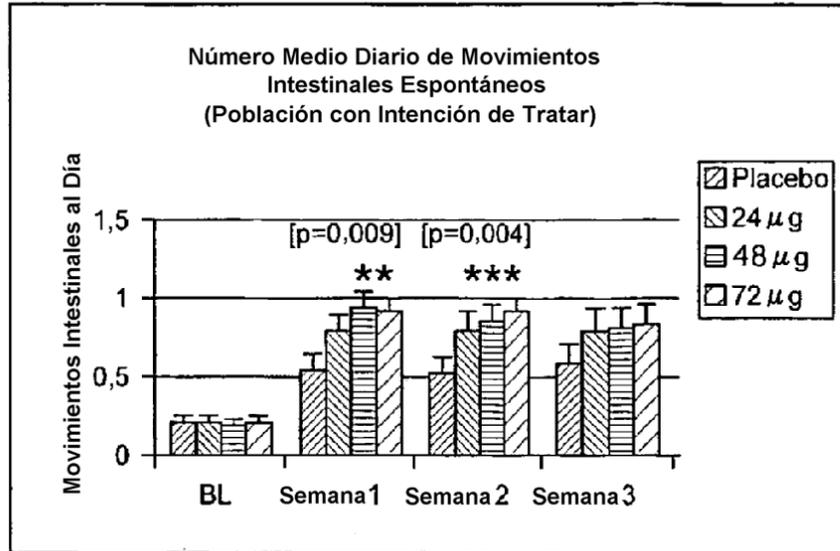


Fig.2

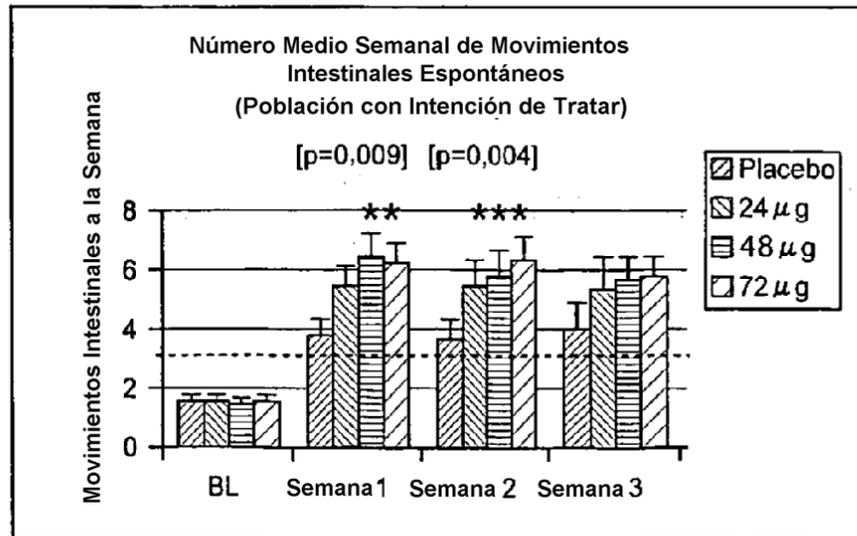


Fig.3

