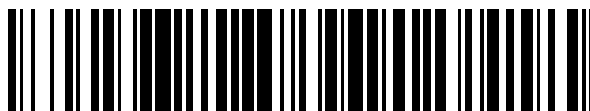


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 501**

51 Int. Cl.:
A61K 38/05 (2006.01)
A61K 38/06 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05786631 .1**
96 Fecha de presentación: **12.08.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1789067**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.05.2007**

54 Título: **Uso de secretagogos de la hormona de crecimiento para estimular la motilidad del sistema gastrointestinal**

30 Prioridad:
12.08.2004 US 600959 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2012

73 Titular/es:
Helsinn Healthcare S.A.
Via Pian Scairolo, 9
6912 Lugano / Pazzallo, CH

72 Inventor/es:
POLVINO, Wiliam J.

74 Agente/Representante:
Arias Sanz, Juan

ES 2 388 501 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

Uso de secretagogos de la hormona de crecimiento para estimular la motilidad del sistema gastrointestinal

Antecedentes de la invención

5 La motilidad gastrointestinal (GI) es un proceso neuromuscular coordinado que transporta los nutrientes a través del sistema digestivo. C. Scarpignato, "Pharmacological Stimulation of Gastrointestinal Motility: Where We Are And Where Are We Going?" Dig. Dis., 15: 112 (1997). Una motilidad alterada (es decir, ralentizada) del sistema gastrointestinal, que puede estar implicada en la enfermedad de reflujo gastroesofágico, gastroparesia (p. ej., diabética o posquirúrgica), síndrome del intestino irritable y estreñimiento, es una de las mayores cargas para la atención sanitaria de las naciones industrializadas. S. D. Feighner y col., "Receptor for Motilin Identified in the Human Gastrointestinal System," Science, 284: 2184-2188 (Jun. 25, 1999).

10 En el documento EP 1 159 964 se divulga el uso de varias familias de secretagogos de la hormona de crecimiento para estimular la motilidad gastrointestinal.

En vista de lo anterior, es altamente deseable un modo fisiológico eficaz para estimular la motilidad del sistema gastrointestinal.

15 Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto para usar en la estimulación de la motilidad del sistema gastrointestinal en un sujeto que lo necesite, en el que el sujeto sufre dolencias (es decir, trastornos o enfermedades) del sistema gastrointestinal. El procedimiento comprende el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto secretagogo de la hormona de crecimiento o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para administrar a un sujeto que lo necesite.

20 En una forma de realización, la estimulación de la motilidad gastrointestinal se usa en un procedimiento de tratar el estreñimiento inducido por opioides en un sujeto que necesite el mismo, que comprende el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto secretagogo de la hormona de crecimiento o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una forma de realización, el sujeto está usando opioides para la gestión del dolor crónico. Los opioides adecuados incluyeron, entre otros, percocet, morfina, vicoden, metadona, oxycodona y fentanilo. En una forma de realización concreta, el secretagogo de la hormona de crecimiento está representado por las Fórmulas I-V o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En otra forma de realización, la estimulación de la motilidad gastrointestinal se usa para tratar la gastroparesia relacionada con la diabetes en un sujeto que lo necesite, que comprende el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto secretagogo de la hormona de crecimiento. El secretagogo de la hormona de crecimiento está representando por las Fórmulas V o XIV como se describe en el presente documento o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

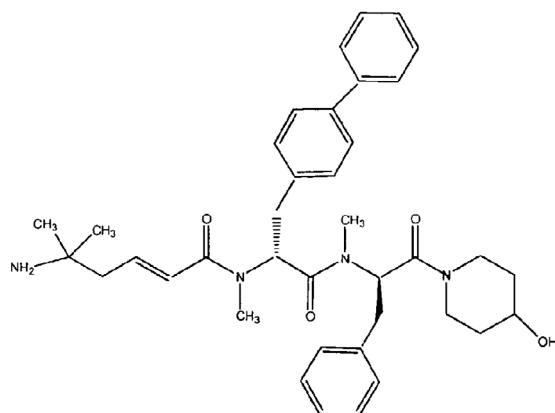
30 En una forma de realización adicional, la estimulación de la motilidad gastrointestinal se usa para tratar la enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE) en un sujeto que lo necesite, que comprende el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto secretagogo de la hormona de crecimiento. El secretagogo de la hormona de crecimiento está representando por las Fórmulas V o XIV como se ha descrito en el presente documento o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una forma de realización concreta, la enfermedad de reflujo gastroesofágico es enfermedad de reflujo gastroesofágico nocturna.

35 En otra forma de realización más, la estimulación de la motilidad gastrointestinal se usa para tratar el síndrome del intestino irritable (SII) en un sujeto que lo necesite, que comprende el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto secretagogo de la hormona de crecimiento. El secretagogo de la hormona de crecimiento está representando por las Fórmulas V o XIV como se ha descrito en el presente documento o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una forma de realización, el síndrome del intestino irritable es síndrome del intestino irritable predominante en el estreñimiento. En otra forma de realización, el síndrome del intestino irritable es síndrome del intestino irritable con alternancia de estreñimiento/diarrea.

40 En una forma de realización, la estimulación de la motilidad gastrointestinal se usa para tratar el estreñimiento en un sujeto que lo necesite, que comprende el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto secretagogo de la hormona de crecimiento. El secretagogo de la hormona de crecimiento está representando por las Fórmulas V o XIV como se ha descrito en el presente documento o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 En una forma de realización, la estimulación de la motilidad gastrointestinal se usa para tratar el íleo postoperatorio en un sujeto que lo necesite, que comprende el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto secretagogo de la hormona de crecimiento. El secretagogo de la hormona de crecimiento está representando por las Fórmulas V o XIV como se ha descrito en el presente documento o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una forma de realización, el secretagogo de la hormona de crecimiento está representado por la estructura de fórmula V:



V

o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 El nombre químico del compuesto de Fórmula V es ácido (2E)-5-Amino-5-metilhex-2-enoico N-((1 R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil}-2-(bifenil-4-il)etil)-N-metilamida, denominado en el presente documento RC-1139.

El compuesto de Fórmula V se describe completamente en la solicitud internacional publicada nº WO 00/01726 de Peschke, y col.

10 Breve descripción de las figuras

La FIG. 1 es un gráfico de barras del porcentaje del vaciado gástrico para ratas normales a las que se le ha administrado solución salina o RC-1139 a una dosis de 0,25 mg/kg, 1,0 mg/kg o 2,5 mg/kg. Los resultados demuestran una disminución estadísticamente significativa en residuos gástricos a 1,0 mg/kg y 2,5 mg/kg de RC-1139 que muestra una aceleración relacionada con la dosis del vaciado gástrico.

- 15 La FIG. 2 es un gráfico de barras del porcentaje del vaciado gástrico para ratas con íleo gástrico postoperatorio inducido a las que se le ha administrado solución salina o RC-1139 a una dosis de 1,0 mg/kg, 2,5 mg/kg o 10 mg/kg. Los resultados demuestran una disminución estadísticamente significativa del residuo gástrico a la dosis de 2,5 mg/kg y a la dosis de 10 mg/kg.

- 20 La FIG. 3 es un gráfico de barras del porcentaje del vaciado gástrico para ratas con íleo gástrico postoperatorio inducido y tratamiento de morfina (4 mg/kg) a las que se le ha administrado solución salina o RC-1139 a una dosis de 2,5 mg/kg, 10 mg/kg o 50 mg/kg. Los resultados demuestran una disminución estadísticamente significativa del residuo gástrico a la dosis de 10 mg/kg de RC-1139.

- 25 La FIG. 4 es un gráfico de barras del porcentaje del vaciado gástrico para ratas con íleo gástrico postoperatorio inducido y tratamiento de morfina (12 mg/kg) a las que se le ha administrado solución salina o RC-1139 a una dosis de 10 mg/kg. Los resultados muestran que a una dosis de 10 mg/kg de RC-1139 no aceleró el vaciado gástrico retardado sobre los controles tratados con solución salina.

- 30 La FIG. 5 es un gráfico de barras del porcentaje del vaciado gástrico para ratas normales con tratamiento de morfina (4 mg/kg) a las que se le ha administrado solución salina o RC-1139 a una dosis de 2,5 mg/kg o 10 mg/kg. Los resultados demuestran una disminución estadísticamente significativa del residuo gástrico a la dosis de 2,5 mg/kg y a la dosis de 10 mg/kg de RC-1139.

La FIG. 6 es un gráfico de barras del porcentaje del vaciado gástrico para ratas normales con tratamiento de morfina (12 mg/kg) a las que se le ha administrado solución salina o RC-1139 a una dosis de 2,5 mg/kg o 10 mg/kg. Los resultados muestran una disminución (no estadísticamente significativa) del residuo gástrico a la dosis de 2,5 mg/kg y a la dosis de 10 mg/kg de RC-1139.

- 35 La FIG. 7 es un gráfico de barras de dosis eficaces estimadas de RC-1139 para estimula el vaciado gástrico en ratas sometidas a las condiciones experimentales descritas en el presente documento.

Este y otros objetos, características y ventajas de la invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción más concreta de formas de realización preferidas de la invención.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a compuestos para usar en la estimulación de la motilidad del sistema gastrointestinal en un sujeto que lo necesite, en el que el sujeto sufre dolencias (es decir, trastornos o enfermedades) del sistema gastrointestinal. El uso comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto secretagogo de la hormona de crecimiento o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. El secretagogo de la hormona de crecimiento es un compuesto representando por cualquiera de las Fórmulas V o XIV como se ha descrito en el presente documento o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una forma de realización, la estimulación de la motilidad gastrointestinal se usa para tratar el estreñimiento inducido por opioides en un sujeto que necesite el mismo, que comprende el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto secretagogo de la hormona de crecimiento o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una forma de realización, el sujeto está usando opioides para la gestión del dolor posquirúrgico. En otra forma de realización, el sujeto está usando opioides para la gestión del dolor crónico. Los opioides adecuados incluyen, entre otros, percocet, morfina, vicoden, metadona, oxycodona y fentanilo. El secretagogo de la hormona de crecimiento es un compuesto representando por cualquiera de las Fórmulas V o XIV como se ha descrito en el presente documento o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra forma de realización, la estimulación de la motilidad gastrointestinal se usa para tratar la gastroparesia relacionada con la diabetes en un sujeto que lo necesite, que comprende el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto secretagogo de la hormona de crecimiento. El secretagogo de la hormona de crecimiento es un compuesto representando por cualquiera de las Fórmulas V o XIV como se ha descrito en el presente documento o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una forma de realización adicional, la estimulación de la motilidad gastrointestinal se usa para tratar la enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE) en un sujeto que lo necesite, que comprende el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto secretagogo de la hormona de crecimiento. El secretagogo de la hormona de crecimiento es un compuesto representando por cualquiera de las Fórmulas V o XIV como se ha descrito en el presente documento o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una forma de realización concreta, la enfermedad de reflujo gastroesofágico es enfermedad de reflujo gastroesofágico nocturna.

En otra forma de realización más, la estimulación de la motilidad gastrointestinal se usa para tratar el síndrome del intestino irritable (SII) en un sujeto que lo necesite, que comprende el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto secretagogo de la hormona de crecimiento. El secretagogo de la hormona de crecimiento es un compuesto representando por cualquiera de las Fórmulas V o XIV como se ha descrito en el presente documento o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una forma de realización concreta, el síndrome del intestino irritable es síndrome del intestino irritable predominante en el estreñimiento. En una forma de realización, el síndrome del intestino irritable es síndrome del intestino irritable con alternancia de estreñimiento/diarrea.

En una forma de realización, la estimulación de la motilidad gastrointestinal se usa para tratar el estreñimiento en un sujeto que lo necesite, que comprende el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto secretagogo de la hormona de crecimiento. El secretagogo de la hormona de crecimiento es un compuesto representando por cualquiera de las Fórmulas V o XIV como se ha descrito en el presente documento o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una forma de realización, la estimulación de la motilidad gastrointestinal se usa para tratar el íleo postoperatorio en un sujeto que lo necesite, que comprende el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto secretagogo de la hormona de crecimiento. El secretagogo de la hormona de crecimiento está representado por un compuesto representando por cualquiera de las Fórmulas V o XIV como se ha descrito en el presente documento o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

ESTREÑIMIENTO INDUCIDO POR OPIOIDES

El uso de analgésicos opioides para aliviar el dolor crónico puede producir efectos sobre órganos fuera de las dianas en el sistema nervioso central. Por ejemplo, la acción del opioide puede ralentizar el vaciado del estómago e inhibir el movimiento intestinal. El incremento del tiempo que el contenido fecal está en los intestinos tiene como resultado un exceso de absorción de agua y sodio de los contenidos fecales, lo que tiene como resultado heces más duras, más secas y estreñimiento, que afecta a aproximadamente el 90 % de los individuos que están recibiendo analgésicos para el dolor. Para los pacientes con dolor crónico que están recibiendo medicamentos opioides, el estreñimiento resultante puede ser un efecto secundario limitante de la dosis. Adicionalmente, los analgésicos usados para la gestión del dolor postquirúrgico pueden producir estreñimiento inducido por opioides. Los opioides adecuados incluyen, entre otros, percocet, morfina, vicoden, metadona, oxycodona y fentanilo, o cualquier combinación de los mismos.

En una forma de realización, el uso para tratar el estreñimiento inducido por opioides comprende coadministrar dicho compuesto secretagogo de la hormona de crecimiento con una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista

de opioides de acción periférica, un laxante o cualquier combinación de los mismos. Los antagonistas de opioides de acción periférica adecuados incluyen, entre otros, metilnaltrexona, naltrexona, nalmeveno, naloxona y alvimopan o cualquier combinación de los mismos. Los laxantes adecuados incluyen, entre otros, laxantes formadores de masa, laxantes lubricantes, ablandadores de las heces, o cualquier combinación de los mismos.

5 ESTREÑIMIENTO

El estreñimiento es un trastorno en el que una persona tiene movimientos intestinales incómodos e infrecuentes. Una persona con estreñimiento produce heces duras que puede ser difícil pasar. La persona puede sentir también como si el recto no se hubiera vaciado por completo. El estreñimiento agudo comienza de repente y de forma evidente. Por otro lado, el estreñimiento crónico puede comenzar de forma insidiosa y persistir durante meses o años.

La eficacia de un compuesto secretagogo de la hormona de crecimiento candidato en el tratamiento del estreñimiento se puede evaluar usando, por ejemplo, un modelo de colon catártico e rata en el que el estreñimiento se induce alimentando ratas con un laxante de contacto, tal como fenoltaleína o ruibarbo (véase, por ejemplo, Liu y col., *World J. Gastroenterol.* 10:1672-1674 (2004)). Tras la inducción del colon catártico, el estreñimiento se estima como el número o peso de sedimentos fecales por unidad de tiempo (p. ej., Nakamura y col., *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 47:367-372 (2001)) o usando un ensayo del tiempo de tránsito gastrointestinal tal como el ensayo del alimentó con carbón (Singh y col., *Eur. J. Pharmacol.* 307:283-289 (1996)). Las ratas con colon catártico muestran disminución de la salida fecal o un incremento del tiempo de tránsito gastrointestinal en comparación con las ratas control. La administración de un compuesto secretagogo de la hormona de crecimiento que es eficaz en el tratamiento del estreñimiento aumenta el número o el peso de los sedimentos fecales o disminuye el tiempo de tránsito gastrointestinal en el modelo de colon catártico en rata. Una dosis eficaz del secretagogo de la hormona de crecimiento para tratar el estreñimiento puede estar en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg, preferentemente en el intervalo de 1 a 20 mg/kg y, más preferentemente, en el intervalo de 2 a 10 mg/kg.

En una forma de realización, el uso para tratar el estreñimiento comprende coadministrar dicho compuesto secretagogo de la hormona de crecimiento con una cantidad terapéuticamente eficaz de un laxante. Los laxantes adecuados incluyen, entre otros, laxantes formadores de masa, laxantes lubricantes, ablandadores de las heces, o cualquier combinación de los mismos.

ÍLEO POSTOPERATORIO

Se ha establecido bien que la motilidad del tracto gastrointestinal (GI) está temporalmente alterado tras la cirugía. El efecto que una operación abdominal tiene sobre la motilidad gastrointestinal se denomina, en general, "íleo postoperatorio", un término que indica alteración de los movimientos coordinados normales del intestino, que tiene como resultado un fallo de la propulsión de los contenidos intestinales. El íleo también se ha definido como una obstrucción funcional no mecánica del intestino. El término íleo "postoperatorio" se refiere al retraso del vaciado gástrico y colónico normal.

En una forma de realización, el uso para tratar el íleo postoperatorio comprende coadministrar dicho compuesto secretagogo de la hormona de crecimiento con una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista dopaminérgico. Los antagonistas dopaminérgicos adecuados incluyen, entre otros, betanecol, metoclopramida, domperidona, amisulprida, cleboprida, mosapramina, nemonaprida, remoxiprida, risperidona, sulpirida, sultoprida y ziprasidona, o cualquier combinación de los mismos.

40 SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno funcional que afecta a la motilidad de todo el tracto gastrointestinal que puede producir dolor abdominal, estreñimiento y/o diarrea. El movimiento alterado del tracto digestivo en el SII no se acompaña de un cambio en la estructura física, tal como inflamación o tumores. Se piensa que los síntomas del SII están relacionados con contracciones musculares anormales en cualquier parte de los intestinos.

En este síndrome, el tracto gastrointestinal es especialmente sensible a estímulos gastrointestinales. El estrés, la dieta, los fármacos, las hormonas o los irritantes menores pueden hacer que el tracto gastrointestinal se contraiga anormalmente. Existen diferentes tipos de SII: SII predominante en el estreñimiento, predominante en la diarrea y alternancia de predominante en el estreñimiento/predominante en la diarrea.

La eficacia de un compuesto secretagogo de la hormona de crecimiento candidato en el tratamiento del SII se puede evaluar usando, por ejemplo, un modelo de rata en el que la colitis se induce en las ratas mediante instilación intracolónica de ácido acético al 4 % (véase La y col., *World J. Gastroenterol.* 9:2791-2795 (2003)). Una vez que la colitis ha remitido (p. ej., aproximadamente siete días después del tratamiento con ácido acético), se somete a las ratas a una prueba de estrés de restricción y se mide la salida fecal inducida por estrés. Las ratas sometidas a inducción de colitis muestran un incremento de la salida fecal inducida por estrés en comparación con las ratas control. La administración de un compuesto secretagogo de la hormona de crecimiento que es eficaz en el tratamiento del SII reduce la cantidad de defecación inducida por estrés en el modelo de colitis en ratas. Una dosis

eficaz del secretagogo de la hormona de crecimiento para tratar el SII puede estar en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg, preferentemente en el intervalo de 1 a 20 mg/kg y, más preferentemente, en el intervalo de 2 a 10 mg/kg.

5 En una forma de realización, el uso para tratar el SII comprende coadministrar dicho compuesto secretagogo de la hormona de crecimiento con una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de H₂; un agonista de 5-HT₄ de serotonina; un laxante o cualquier combinación de los mismos.

10 Antagonistas del receptor de H₂ adecuados incluyen, entre otros, nizatidina, ranitidina, famotidina y cimetidina, rabeprazol, o cualquier combinación de los mismos. Agonistas del receptor de 5-HT₄ adecuados incluyen, entre otros, sumatriptán, rauwolscina, yohimbina, metoclopramida, tegaserod, o cualquier combinación de los mismos. Los laxantes adecuados incluyen, entre otros, laxantes formadores de masa, laxantes lubricantes, ablandadores de las heces, o cualquier combinación de los mismos.

TRASTORNO DE REFLUJO GASTROESOFÁGICO

15 La enfermedad del reflujo gastroesofágico (ERGE) es una afección en la que el contenido gástrico del estómago (p. ej., sales biliares) vuelven al conducto del alimento (esófago), lo que produce regurgitación del contenido gástrico desde el estómago hacia la parte inferior del esófago. Habitualmente conocido como ardor de estómago, el ERGE produce irritación e inflamación del esófago.

Para las personas con ERGE, el esfínter esofágico (un músculo en forma de anillo que se localiza en el extremo inferior del esófago para prevenir que el contenido del estómago retroceda al esófago) puede fracasar en la realización de sus tareas protectoras. En lugar de abrirse solo cuando una persona está comiendo o tragando, se relaja y permite que los jugos digestivos entren en el esófago e irriten el revestimiento esofágico.

20 Se han identificado dos tipos de ERGE, ERGE vertical o diurno y ERGE supino o nocturno. Los episodios de reflujo nocturno se producen con menor frecuencia, pero la eliminación del ácido es más prolongada. El reflujo nocturno se puede asociar con las complicaciones del ERGE, tal como erosiones esofágicas, ulceración y síntomas respiratorios. Se ha estimado que 17 millones de americanos sufren actualmente ardor de estómago y otros síntomas de ERGE.

25 La eficacia de un compuesto secretagogo de la hormona de crecimiento candidato en el tratamiento del ERGE se puede evaluar usando, por ejemplo, un modelo de rata en el que se induce ERGE en ratas mediante un procedimiento quirúrgico de ligación pilórica (véase, por ejemplo, Tugay y col., J. Surg. Res. 115:272-8 (2003)) junto con el ensayo de vaciado gástrico en ratas que se describe más adelante (véase "Estudio en un modelo de ratas" en "Ratas conscientes normales"). El ensayo de vaciado gástrico se puede realizar después de que las ratas se han recuperado de la cirugía. Las ratas operadas de forma simulada se pueden usar como controles. Las ratas que se han sometido a ligación pilórica tienen cantidades más elevadas de radiactividad gástrica al final del ensayo en comparación con las ratas control. La administración de un compuesto secretagogo de la hormona de crecimiento que es eficaz en el tratamiento del ERGE reduce la cantidad de radiactividad gástrica al final del ensayo. Una dosis eficaz del secretagogo de la hormona de crecimiento para tratar el ERGE puede estar en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg, preferentemente en el intervalo de 1 a 20 mg/kg y, más preferentemente, en el intervalo de 2 a 10 mg/kg.

35 En una forma de realización, el uso para tratar el ERGE comprende coadministrar dicho compuesto secretagogo de la hormona de crecimiento con una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de H₂; un antiácido; un inhibidor de la bomba de protones; o cualquier combinación de los mismos.

40 Antagonistas del receptor de H₂ adecuados incluyen, entre otros, nizatidina, ranitidina, famotidina y cimetidina, rabeprazol, o cualquier combinación de los mismos. Antiácidos adecuados incluyen, entre otros, hidróxido de aluminio y magnesio y combinaciones de los mismos. Inhibidores de la bomba de protones adecuados incluyen, entre otros, esomeprazol (NEXIUM®), omeprazol, lansoprazol, pantoprazol o cualquier combinación de los mismos.

GASTROPARESIA RELACIONADA CON LA DIABETES

45 La gastroparesia, también denominado vaciado gástrico retardado, es un trastorno en el que el estómago requiere demasiado tiempo para vaciar sus contenidos. A menudo se produce en personas con diabetes de tipo 1 o diabetes de tipo 2. La gastroparesia se puede producir cuando los nervios que van al estómago están dañados o dejan de trabajar. El nervio vago controla el movimiento de los alimentos a través del tracto digestivo. Si el nervio vago está dañado, los músculos del estómago y los intestinos no funcionan normalmente y el movimiento del alimento se ralentiza o detiene. La diabetes puede dañar al nervio vago si los niveles de glucosa en sangre permanecen altos durante un periodo de tiempo largo. Los niveles de glucosa en sangre altos producen cambios químicos en los nervios y daña los vasos sanguíneos que transportan el oxígeno y los nutrientes a los nervios.

50 La eficacia de un compuesto secretagogo de la hormona de crecimiento candidato en el tratamiento de la gastroparesia, incluida la gastroparesia inducida por diabetes, se puede evaluar usando, por ejemplo, el ensayo del vaciado gástrico de rata descrito más adelante (véase "Estudio en un modelo de ratas" en el epígrafe "Ratas conscientes normales"). Las ratas con diabetes inducida usando estreptozocina se comparan con controles. Véase, por ejemplo, Rees y col., Diabet. Med. 22:359-70 (2005), para un debate de varios modelos de diabetes en ratas. Las ratas que muestran gastroparesia inducida por diabetes, tienen cantidades más elevadas de radiactividad

gástrica al final del ensayo en comparación con las ratas control normales. La administración de un compuesto secretagogo de la hormona de crecimiento que es eficaz en el tratamiento de la gastroparesia inducida por diabetes reduce la cantidad de radiactividad gástrica al final del ensayo. Una dosis eficaz del secretagogo de la hormona de crecimiento para tratar la gastroparesia inducida por diabetes puede estar en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg, preferentemente en el intervalo de 1 a 20 mg/kg y, más preferentemente, en el intervalo de 2 a 10 mg/kg. El ensayo de motilidad gástrica en ratas diabéticas se puede usar para determinar una dosis eficaz óptima para un compuesto candidato dado.

En una forma de realización, el uso para tratar la gastroparesia inducida por diabetes comprende coadministrar dicho compuesto secretagogo de la hormona de crecimiento con una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista dopaminérgico. Los antagonistas dopaminérgicos adecuados incluyen, entre otros, betanecol, metoclopramida, domperidona, amisulprida, cleboprida, mosapramina, nemonaprida, remoxiprida, risperidona, sulpirida, sultoprida y ziprasidona, o cualquier combinación de los mismos.

La invención además se refiere a composiciones farmacéuticas útiles para estimular (es decir, inducir) la motilidad del sistema gastrointestinal. La composición farmacéutica comprende dicho secretagogo de la hormona de crecimiento y, opcionalmente, un transportador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede comprender una segunda cantidad de un agente terapéutico adecuado. Un agente terapéutico adecuado se puede determinar en base a la afección que se esté tratando en el sujeto.

Por ejemplo, la composición farmacéutica puede comprender una primera cantidad de dicho secretagogo de la hormona de crecimiento y una segunda cantidad de un laxante al tratar el estreñimiento. La composición farmacéutica de la presente invención puede contener, opcionalmente, un vehículo farmacéuticamente aceptable. El secretagogo de la hormona de crecimiento y el laxante pueden estar presentes cada uno en la composición farmacéutica en una cantidad terapéuticamente eficaz. En otro aspecto, dicha primera y segunda cantidad pueden, en conjunto comprender una cantidad terapéuticamente eficaz.

En una forma de realización concreta, la composición farmacéutica puede comprender una primera cantidad de dicho secretagogo de la hormona de crecimiento y una segunda cantidad de un antagonista del receptor de H₂. La composición farmacéutica de la presente invención puede contener, opcionalmente, un vehículo farmacéuticamente aceptable. El secretagogo de la hormona de crecimiento y el antagonista del receptor de H₂ pueden estar presentes cada uno en la composición farmacéutica en una cantidad terapéuticamente eficaz. En otro aspecto, dicha primera y segunda cantidad pueden, en conjunto comprender una cantidad terapéuticamente eficaz.

En otra forma de realización concreta, la composición farmacéutica puede comprender una primera cantidad de dicho secretagogo de la hormona de crecimiento y una segunda cantidad de un agonista de 5-HT₄ de serotonina. La composición farmacéutica de la presente invención puede contener, opcionalmente, un vehículo farmacéuticamente aceptable. El secretagogo de la hormona de crecimiento y el agonista de 5-HT₄ de serotonina pueden estar presentes cada uno en la composición farmacéutica en una cantidad terapéuticamente eficaz. En otro aspecto, dicha primera y segunda cantidad pueden, en conjunto comprender una cantidad terapéuticamente eficaz.

En otra forma de realización más, la composición farmacéutica puede comprender una primera cantidad de dicho secretagogo de la hormona de crecimiento y una segunda cantidad de un antiácido. La composición farmacéutica de la presente invención puede contener, opcionalmente, un vehículo farmacéuticamente aceptable. El secretagogo de la hormona de crecimiento y el antiácido pueden estar presentes cada uno en la composición farmacéutica en una cantidad terapéuticamente eficaz. En otro aspecto, dicha primera y segunda cantidad pueden, en conjunto comprender una cantidad terapéuticamente eficaz.

En una forma de realización concreta, la composición farmacéutica puede comprender una primera cantidad de dicho secretagogo de la hormona de crecimiento y una segunda cantidad de un antagonista de opioides. La composición farmacéutica de la presente invención puede contener, opcionalmente, un vehículo farmacéuticamente aceptable. El secretagogo de la hormona de crecimiento y el antagonista de opioides pueden estar presentes cada uno en la composición farmacéutica en una cantidad terapéuticamente eficaz. En otro aspecto, dicha primera y segunda cantidad pueden, en conjunto comprender una cantidad terapéuticamente eficaz.

En otra forma de realización concreta, la composición farmacéutica puede comprender una primera cantidad de dicho secretagogo de la hormona de crecimiento y una segunda cantidad de un inhibidor de la bomba de protones. La composición farmacéutica de la presente invención puede contener, opcionalmente, un vehículo farmacéuticamente aceptable. El secretagogo de la hormona de crecimiento y el inhibidor de la bomba de protones pueden estar presentes cada uno en la composición farmacéutica en una cantidad terapéuticamente eficaz. En otro aspecto, dicha primera y segunda cantidad pueden, en conjunto comprender una cantidad terapéuticamente eficaz.

En otra forma de realización concreta, la composición farmacéutica puede comprender una primera cantidad de dicho secretagogo de la hormona de crecimiento y una segunda cantidad de un antagonista del receptor de la motilina. La composición farmacéutica de la presente invención puede contener, opcionalmente, un vehículo farmacéuticamente aceptable. El secretagogo de la hormona de crecimiento y el antagonista del receptor de la motilina pueden estar presentes cada uno en la composición farmacéutica en una cantidad terapéuticamente eficaz. En otro aspecto, dicha primera y segunda cantidad pueden, en conjunto comprender una cantidad terapéuticamente

eficaz.

5 En otra forma de realización concreta, la composición farmacéutica puede comprender una primera cantidad de dicho secretagogo de la hormona de crecimiento y una segunda cantidad de un antagonista dopaminérgico. La composición farmacéutica de la presente invención puede contener, opcionalmente, un vehículo farmacéuticamente aceptable. El secretagogo de la hormona de crecimiento y el antagonista dopaminérgico pueden estar presentes cada uno en la composición farmacéutica en una cantidad terapéuticamente eficaz. En otro aspecto, dicha primera y segunda cantidad pueden, en conjunto comprender una cantidad terapéuticamente eficaz.

10 En otra forma de realización concreta, la composición farmacéutica puede comprender una primera cantidad de dicho secretagogo de la hormona de crecimiento y una segunda cantidad de un inhibidor de la colinesterasa. La composición farmacéutica de la presente invención puede contener, opcionalmente, un vehículo farmacéuticamente aceptable. El secretagogo de la hormona de crecimiento y el inhibidor de la colinesterasa pueden estar presentes cada uno en la composición farmacéutica en una cantidad terapéuticamente eficaz. En otro aspecto, dicha primera y segunda cantidad pueden, en conjunto comprender una cantidad terapéuticamente eficaz.

15 En otra forma de realización concreta, la composición farmacéutica puede comprender una primera cantidad de dicho secretagogo de la hormona de crecimiento y una segunda cantidad de somatostatina. La composición farmacéutica de la presente invención puede contener, opcionalmente, un vehículo farmacéuticamente aceptable. El secretagogo de la hormona de crecimiento y la somatostatina pueden estar presentes cada uno en la composición farmacéutica en una cantidad terapéuticamente eficaz. En otro aspecto, dicha primera y segunda cantidad pueden, en conjunto comprender una cantidad terapéuticamente eficaz.

20 En otra forma de realización concreta, la composición farmacéutica puede comprender una primera cantidad de dicho secretagogo de la hormona de crecimiento y una segunda cantidad de octreotida. La composición farmacéutica de la presente invención puede contener, opcionalmente, un vehículo farmacéuticamente aceptable. El secretagogo de la hormona de crecimiento y el octeotrida pueden estar presentes cada uno en la composición farmacéutica en una cantidad terapéuticamente eficaz. En otro aspecto, dicha primera y segunda cantidad pueden, en conjunto comprender una cantidad terapéuticamente eficaz.

25 La invención además se refiere al uso de dicho compuesto secretagogo de la hormona de crecimiento para la fabricación de un medicamento para estimular (es decir, inducir) la motilidad del sistema gastrointestinal.

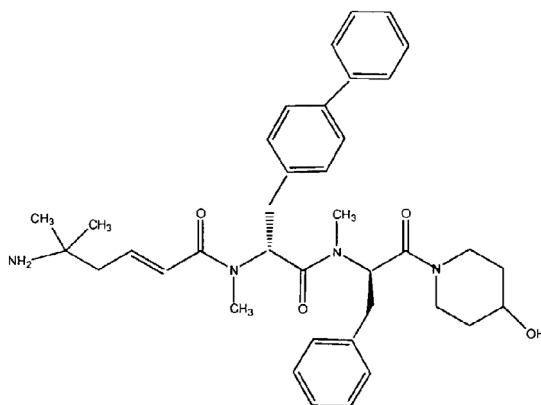
SECRETAGOGOS DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO/AGONISTAS DE GRELINA

30 Como se usa en el presente documento, las expresiones compuesto secretagogo de la hormona de crecimiento y agonista de grelina son sinónimos. Un secretagogo de la hormona de crecimiento o agonista de grelina se refiere a una sustancia (p. ej., una molécula, un compuesto) que produce (induce o potencia) al menos una función característica de un receptor del secretagogo de la hormona (receptor de GHS) y también se denomina en la técnica receptor de grelina. En una forma de realización, el compuesto secretagogo de la hormona de crecimiento o agonista de grelina se une al receptor de GHS o al receptor de grelina (es decir, es un agonista del receptor de grelina o de GHS) e induce la secreción de la hormona de crecimiento. Un compuesto que tiene actividad agonista de receptor de GHS (p. ej., un agonista del receptor de GHS o del receptor de grelina) se puede identificar y la actividad evaluar mediante cualquier procedimiento adecuado. Por ejemplo, la afinidad de la unión de un agonista del receptor de GHS al receptor de GHS se puede determinar usando ensayos de unión al receptor y de estimulación de la hormona de crecimiento se pueden evaluar como se describe en la Solicitud internacional publicada nº WO 00/01726.

45 Los receptores de GHS y los receptores de grelina se expresan en el hipotálamo, la hipófisis y el páncreas, entre otros tejidos. La activación de estos receptores en la hipófisis induce la secreción de la hormona de crecimiento. Además de inducir la secreción de la hormona de crecimiento, en estudios recientes se ha demostrado que los secretagogos de la hormona del crecimiento pueden incrementar el apetito y el peso corporal. A las dosis típicas, también se sabe que los secretagogos de la hormona del crecimiento inducen la secreción de IGF-1.

En una forma de realización, el compuesto secretagogo de la hormona del crecimiento está representado por la Fórmula estructural V. El nombre químico del compuesto de Fórmula V es ácido (2E)-5-Amino-5-metilhex-2-enoico N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil}-2-(bifenil-4-il)etil)-N-metilamida, denominado en el presente documento RC-1139. El RC-1139 está representado por la Fórmula estructural V:

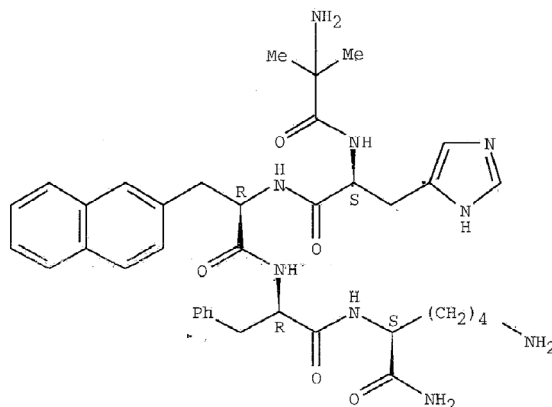
50



V

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una forma de realización, el secretagogo de la hormona de crecimiento está Ipamorelina (Fórmula XIV):



XIV

5 ANTAGONISTAS DE OPIOIDES DE ACCIÓN PERIFÉRICA

Se pueden administrar antagonistas de opioides de acción periférica, tales como metilnaltrexona, naloxona, naltrexona, nalmefene y alvimopan (ENTEREG™), que no atraviesan la barrera hematoencefálica, para tratar los efectos secundarios inducidos por los opioides sin provocar los síntomas de abstinencia de los opioides o analgesia inversa. (Holzer P., "Opioids and Opioid Receptors in the Enteric Nervous System: From a Problem in Opioid Analgesia to a Possible New Prokinetic Therapy in Humans," *Neurosci Lett.*, 361 (1-3):192-5 (2004), incorporado en el presente documento por referencia).

Como se usa en el presente documento, antagonistas de opioides de acción periférica hacen referencia a antagonistas de opioides que actúan periféricamente (es decir, no centralmente, por ejemplo no actúan sobre el sistema nervioso central).

15 INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

Los inhibidores de la bomba de protones suprimen la secreción de ácido gástrico, la última etapa de la producción de ácido, mediante inhibición específica del sistema $H^+ K^+$ -enzima ATPasa en la superficie secretora de las células parietales gástricas. Inhibidores de la bomba de protones adecuados incluyen, por ejemplo, esomeprazol (NEXIUM®), omeprazol (PRILOSEC™), lansoprazol (PREV ACID™) y pantoprazol. Estos inhibidores de la bomba de protones contienen un grupo sulfínico situado entre los anillos sustituidos de benciimidazol y piridina. A pH neutro, el esomeprazol, el omeprazol, el lansoprazol y el pantoprazol son químicamente estables, liposolubles, bases débiles que están desprovistas de actividad inhibitora. Estas bases débiles sin carga llegan a las células parietales desde la sangre y se difunden en los canículos secretores, donde los fármacos se protonan y, de este modo, quedan atrapados. Las especies protonadas se reorganizan para formar un ácido sulfénico y una sulfenamida, esta última especie capaz de interactuar con los grupos sulfhidrilo del sistema $H^+ K^+$ -ATPasa. La inhibición competitiva se produce con dos moléculas de inhibidor por molécula de enzima. Se cree que la especificidad de los efectos de los inhibidores de la bomba de protones deriva de: a) la distribución selectiva del sistema $H^+ K^+$ -ATPasa; b) el requisito de las condiciones ácidas para catalizar la generación del inhibidor reactivo; y c) el atrapamiento del fármaco

protonado y la sulfenamida catiónica dentro de los canalículos ácidos y adyacente a la enzima diana. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9ª Edition, pág. 901-915 (1996).

ANTAGONISTAS DE H₂:

5 Los antagonistas del receptor de H₂ inhiben de forma competitiva la interacción de la histamina con los receptores de H₂. Son altamente selectivos y tienen poco o ningún efecto sobre los receptores de H₁. Aunque los receptores de H₂ están presentes en numerosos tejidos, incluidos el músculo liso vascular y bronquial, los antagonistas de receptores de H₂ interfieren considerablemente poco en las funciones fisiológicas distintas a la secreción de ácido gástrico. Los antagonistas del receptor de H₂ incluyen, entre otros, nizatidina (AXID™), ranitidina (ZANTAC™ y TRITEC™), famotidina (PEPCID AC™) y cimetidina (TAGAMET™) y rabeprazol (ACIPHEX™). Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, pág. 901-915 (1996).

10 Los antagonistas de los receptores de H₂ inhiben la secreción de ácido gástrico provocado por la histamina, otros agonistas de H₂, gastrina y, en menor medida, los agonistas muscarínicos. Los antagonistas de los receptores de H₂ también inhiben la secreción de ácido basal y nocturna.

ANTIÁCIDOS

15 Los compuestos de la invención se pueden administrar con antiácidos para neutralizar el ácido gástrico. Por ejemplo, el hidróxido de aluminio y de magnesio (MAALOX™ y MYLANT A™) neutralizan la acidez gástrica, lo que tiene como resultado el incremento del pH en el estómago y el bulbo duodenal.

LAXANTES

20 Los laxantes se presentan en varias formas: líquidos, comprimidos, supositorios, polvos, gránulos, cápsulas, goma masticable, obleas con sabor a chocolate y caramelos. Los tipos básicos de laxantes son laxantes formadores de masa, laxantes lubricantes, ablandadores de las heces (también denominados laxantes emolientes) y laxantes estimulantes.

LAXANTES FORMADORES DE MASA

25 Los laxantes formadores de masa contienen materiales, tales como celulosa y psilio, que atraviesan el tracto digestivo sin ser digeridos. En los intestinos, estos materiales absorben líquido y se hinchan, lo que ablanda las heces, las convierte en voluminosas y hace que sea más fácil su paso. A continuación, las heces voluminosas estimulan el movimiento intestinal. Los laxantes de este grupo incluyen marcas como FIBERCON®, FIBERALL® y METAMUCIL®.

Laxantes lubricantes

30 El aceite mineral es el laxante lubricante más usado. Tomado por boca, el aceite recubre las heces. Esto mantiene las heces húmedas y blandas, y hace que pasen más fácilmente. Los laxantes lubricantes a menudo se usan para pacientes que necesitan evitar los esfuerzos para defecar (p. ej., tras cirugía abdominal).

Ablandadores de heces (laxantes emolientes)

35 Como su nombre sugiere, los ablandadores de heces hace que las heces estén más blandas y sea más fácil que pasen, mediante el incremento de su contenido en humedad. Este tipo de laxante no estimula realmente los movimientos intestinales, pero posibilita los movimientos intestinales sin esfuerzos para defecar. Los ablandadores de heces se usan mejor para prevenir el estreñimiento en personas que necesitan evitar los esfuerzos para defecar por, por ejemplo, una cirugía reciente. Se dispone de tres agentes ablandadores de heces: docusato sódico (COLACE®, REGUTOL®, y otros), docusato cálcico (SURFAK®, DC SOFTGELS®) y docusato potásico (DIALOSE®, DIOCTO-K®).

AGONISTA DE LOS 5-HT₄ DE SEROTONINA

45 Los agonistas de 5-HT₄ aceleran el movimiento de los contenidos intestinales a través del colon y reducen la sensibilidad a la estimulación nerviosa intestinal. Los agonistas del receptor de 5-HT₄ de serotonina adecuados se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención e incluyen sumatriptán, rauwolscina, yohimbina, metoclopramida y tegaserod (ZELNORM®). Spiller R., "Serotonergic Modulating Drugs for Functional Gastrointestinal Diseases," BrJ Clin Pharmacol. 54: 11 -20 (2002) y la patente de EE.UU. nº 6.413.988.

AGONISTAS DEL RECEPTOR DE MOTILINA

50 La motilina es un péptido de 22 aminoácidos que se produce en el sistema gastrointestinal de una serie de especies. La motilina induce contracciones del músculo liso en el tejido estomacal de perros, conejos y seres humanos, así como en el colon de conejos. Aparte de los tejidos intestinales gastrointestinales, se ha encontrado motilina y sus receptores en otros tejidos.

Aparte de la propia motilina, existen otras sustancias que son agonistas del receptor de motilina y que producen

vaciado gastrointestinal. Uno de estos agentes es el antibiótico eritromicina. En estudios se ha demostrado que la eritromicina produce respuestas biológicas que son comparables a la propia motilina y, por tanto, puede ser útil en el tratamiento de enfermedades tales como pseudoobstrucción intestinal idiopática crónica y gastroparesia. Weber, F. y col." The American Journal of Gastroenterology, 88:4, 485-90 (1993).

5 ANTAGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Los antagonistas dopaminérgicos son fármacos que se unen a los receptores de dopamina pero no los activan, de modo que bloquean las acciones de los agonistas dopaminérgicos o exógenos. Esta clase de fármacos incluye, entre otros, betanecol, metoclopramida, domperidona, amisulprida, cleboprida, mosapramina, nemonaprida, remoxiprida, risperidona, sulpirida, sultoprida y ziprasidona.

10 INHIBIDORES DE LA COLINESTERASA

La expresión "inhibidor de la colinesterasa" se refiere a uno o más agentes que prolongan la acción de la acetilcolina inhibiendo su destrucción o hidrólisis por la colinesterasa. Los inhibidores de la colinesterasa también se conocen como inhibidores de la acetilcolinesterasa. Ejemplos de inhibidores de la colinesterasa incluyen, entre otros, edrofonio, neostigmina, neostigmina metilsulfato, piridostigmina, tacrina y fisostigmina, cloruro de ambenonio (MYTELASE®), cloruro de edrofonio (TENSILON®), neostigmina (PROSTIGMINE®), piridogstimina (MESTINON®), bromuro de distigmina, eptastigmina, galantamina, axecidina, bromuro de acetilcolina, cloruro de acetilcolina, napadisilato de aclatonio, bromuro de benzpirinio, carbacol, cloruro de carponio, bromuro de cemecario, dexpantenol, diisopropil paraoxon, cloruro de ecotiopato, eseridina, furtretonio, cloruro de metacolina, muscarina, yoduro de oxapropanio y xanomelina.

20 Sujeto, como se usa en el presente documento, se refiere a animales, tales como mamíferos, incluidos, entre otros, primates, (p. ej., seres humanos, vacas, ovejas, cabras, caballos, cerdos, perros, gatos, conejos, cobayas, ratas, ratones u otras especies bovinas, ovinas, equinas, caninas, felinas, roedores o murinas. En una realización preferida, el mamífero es un ser humano.

25 Como se usa en el presente documento, tratar y tratamiento se refiere a estimular (p. ej., inducir) la motilidad del sistema gastrointestinal.

30 Como se usa en el presente documento, cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a una cantidad suficiente para provocar la respuesta biológica deseada. En la presente invención, la respuesta biológica deseada es estimular (p. ej., inducir) la motilidad del sistema gastrointestinal. En una forma de realización, la respuesta biológica deseada es estimular (p. ej., inducir) la motilidad del sistema gastrointestinal para tratar el estreñimiento inducido por opioides en un sujeto que lo necesite. En otra forma de realización, el sujeto está usando opioides para la gestión del dolor postquirúrgico. En otra forma de realización más, el sujeto está usando opioides para la gestión del dolor crónico.

En una forma de realización, la respuesta biológica deseada es estimular (p. ej., inducir) la motilidad del sistema gastrointestinal para tratar la gastroparesia relacionada con la diabetes en un sujeto que lo necesite.

35 En otra forma de realización, la respuesta biológica deseada es estimular (p. ej., inducir) la motilidad del sistema gastrointestinal para tratar la enfermedad de reflujo gastroesofágico en un sujeto que lo necesite. En otra forma de realización más, la enfermedad de reflujo gastroesofágico es enfermedad de reflujo gastroesofágico nocturna.

40 En una forma de realización, la respuesta biológica deseada es estimular (p. ej., inducir) la motilidad del sistema gastrointestinal para tratar el síndrome del intestino irritable en un sujeto que lo necesite. En otra forma de realización, el síndrome del intestino irritable es síndrome del intestino irritable predominante en el estreñimiento. En otra forma de realización más, el síndrome del intestino irritable es síndrome del intestino irritable por estreñimiento/diarrea.

En otra forma de realización, la respuesta biológica deseada es estimular (p. ej., inducir) la motilidad del sistema gastrointestinal para tratar el estreñimiento en un sujeto que lo necesite.

45 En otra forma de realización, la respuesta biológica deseada es estimular (p. ej., inducir) la motilidad del sistema gastrointestinal para tratar íleo postoperatorio en un sujeto que lo necesite.

La cantidad o la dosis terapéuticamente eficaz dependerán de la edad, el sexo y el peso del paciente, y la afección médica actual del paciente. El experto en la técnica podrá determinar las dosis adecuadas en función de estos y otros factores para alcanzar la respuesta biológica deseada.

50 Una dosis adecuada por día para el secretagogo de la hormona de crecimiento puede estar en el intervalo de aproximadamente 1 ng a aproximadamente 10.000 mg, aproximadamente 5 ng a aproximadamente 9.500 mg, aproximadamente 10 ng a aproximadamente 9.000 mg, aproximadamente 20 ng a aproximadamente 8.500 mg, aproximadamente 30 ng a aproximadamente 7.500 mg, aproximadamente 40 ng a aproximadamente 7.000 mg, aproximadamente 50 ng a aproximadamente 6.500 mg, aproximadamente 100 ng a aproximadamente 6.000 mg, aproximadamente 200 ng a aproximadamente 5.500 mg, aproximadamente 300 ng a aproximadamente 5.000 mg.
55 aproximadamente 400 ng a aproximadamente 4.500 mg, aproximadamente 500 ng a aproximadamente 4.000 mg,

aproximadamente 1 µg a aproximadamente 3.500 mg, aproximadamente 5 µg a aproximadamente 3.000 mg, aproximadamente 10 µg a aproximadamente 2.600 mg, aproximadamente 20 µg a aproximadamente 2.575 mg, aproximadamente 30 µg a aproximadamente 2.550 mg, aproximadamente 40 µg a aproximadamente 2.500 mg, aproximadamente 50 µg a aproximadamente 2.475 mg, aproximadamente 100 µg a aproximadamente 2.450 mg, 5 aproximadamente 200 µg a aproximadamente 2.425 mg, aproximadamente 300 µg a aproximadamente 2.000, aproximadamente 400 µg a aproximadamente 1,175 mg, aproximadamente 500 µg a aproximadamente 1, 150 mg, aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1,125 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1,100 mg, aproximadamente 1,25 mg a aproximadamente 1 ,075 mg, aproximadamente 1,5 mg a aproximadamente 1,050 mg, aproximadamente 2,0 mg a aproximadamente 1,025 mg, aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 1 ,000 mg, 10 aproximadamente 3,0 mg a aproximadamente 975 mg, aproximadamente 3,5 mg a aproximadamente 950 mg, aproximadamente 4,0 mg a aproximadamente 925 mg, aproximadamente 4,5 mg a aproximadamente 900 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 875 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 850 mg, aproximadamente 20 mg a aproximadamente 825 mg, aproximadamente 30 mg a aproximadamente 800 mg, aproximadamente 40 mg a aproximadamente 775 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 750 mg, 15 aproximadamente 100 mg a aproximadamente 725 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 700 mg, aproximadamente 300 mg a aproximadamente 675 mg, aproximadamente 400 mg a aproximadamente 650 mg, aproximadamente 500 mg, o aproximadamente 525 mg a aproximadamente 625 mg.

Otras dosis adecuadas por día para el secretagogo de la hormona de crecimiento incluyen las dosis de aproximadamente o más de 1 ng aproximadamente 5 ng, aproximadamente 10 ng, aproximadamente 5 20 ng, 20 aproximadamente 30 ng, aproximadamente 40 ng, aproximadamente 50 ng, aproximadamente 100 ng, aproximadamente 200 ng, aproximadamente 300 ng, aproximadamente 400 ng, aproximadamente 500 ng, aproximadamente 1 µg ,aproximadamente 5 µg ,aproximadamente 10 µg ,aproximadamente 20 µg ,aproximadamente 30 µg ,aproximadamente 40 µg ,aproximadamente 50 µg ,aproximadamente 100 µg ,aproximadamente 200 µg ,aproximadamente 300 µg ,aproximadamente 400 µg ,aproximadamente 500 µg (0,5 mg), 25 aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1,25 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 2,0 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 3,0 mg, 10 aproximadamente 3,5 mg, aproximadamente 4,0 mg, aproximadamente 4,5 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, 30 aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 775 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 825 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 875 15 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 925 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 975 mg, aproximadamente 1.000 mg, aproximadamente 1.025 mg, aproximadamente 1.050 mg, aproximadamente 1.075 mg, 35 aproximadamente 1.100 mg, aproximadamente 1.125 mg, aproximadamente 1.150 mg, aproximadamente 1.175 mg, aproximadamente 1.200 mg, aproximadamente 1.225 mg, aproximadamente 1.250mg, aproximadamente 1.275mg, aproximadamente 1.300mg, aproximadamente 1.325 mg, aproximadamente 1.350 mg, aproximadamente 1.375 mg, aproximadamente 1.400 mg, aproximadamente 1.425 mg, aproximadamente 1.450 mg, aproximadamente 1.475 mg, aproximadamente 1.500 mg, aproximadamente 1.525 mg, aproximadamente 1.550 mg, aproximadamente 1.575 mg, 40 aproximadamente 1.600 mg, aproximadamente 1.625mg, aproximadamente 1.650mg, aproximadamente 1.675 mg, aproximadamente 1.700 mg, aproximadamente 1.725 mg, aproximadamente 1.750 mg, aproximadamente 1.775 mg, aproximadamente 1.800 mg, aproximadamente 1.825 mg, aproximadamente 1.850 mg, aproximadamente 1.875 mg, aproximadamente 1.900 mg, aproximadamente 1.925 mg, aproximadamente 1.950 mg, aproximadamente 1.975 mg, aproximadamente 2.000 mg, aproximadamente 2.025 mg, aproximadamente 2.050 mg, aproximadamente 2.075 mg, 45 aproximadamente 2.100 mg, aproximadamente 2.125 mg, aproximadamente 2.150 mg, aproximadamente 2.175 mg, aproximadamente 2.200 mg, aproximadamente 2.225 mg, aproximadamente 2.250 mg, aproximadamente 2.275 mg, aproximadamente 2.300mg, aproximadamente 2.325 mg, aproximadamente 2.350mg, aproximadamente 2.375 mg, aproximadamente 2.400 mg, aproximadamente 2.425 mg, aproximadamente 2.450 mg, aproximadamente 2.475 mg, aproximadamente 2.500 mg, aproximadamente 2.525 mg, aproximadamente 2.550 mg, aproximadamente 2.575 mg, 50 aproximadamente 2.600 mg, aproximadamente 3.000 mg, aproximadamente 3.500 mg, aproximadamente 4.000 mg, aproximadamente 4.500 mg, aproximadamente 5.000 mg, aproximadamente 5.500 mg, aproximadamente 6.000 mg, aproximadamente 6.500 mg, aproximadamente 7.000 mg, aproximadamente 7.500 mg, aproximadamente 8.000 mg, aproximadamente 8.500 mg, aproximadamente 9.000 mg, o aproximadamente 9.500 mg.

En una forma de realización, una dosis adecuada del secretagogo de la hormona del crecimiento puede estar en el intervalo de aproximadamente 0.20 mg a aproximadamente 4000 mg al día, tal como de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4,000 mg, por ejemplo, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 3,000 mg, tal como de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2,400 mg al día. La dosis se puede administrar en una única dosis o en múltiples dosis, por ejemplo de 1 a 4 o más veces al día. Cuando se usan múltiples dosis, la cantidad de cada dosis puede ser igual o diferente.

60 Una dosis adecuada para el agente terapéutico adicional puede estar en el mismo intervalo que el descrito anteriormente para el secretagogo de la hormona de crecimiento. La dosis del secretagogo de la hormona de crecimiento y el agente adicional puede ser igual o diferente. Dosis adecuadas para los agentes adicionales se pueden encontrar en la bibliografía.

ADMINISTRACIÓN EN COMBINACIÓN

La administración de un secretagogo de la hormona del crecimiento puede tener lugar antes, después o al mismo tiempo que el tratamiento con un agente terapéutico adicional, tal como, por ejemplo, un laxante, un antagonista del receptor de H_2 , un agonista de $5-HT_4$ de serotonina, un antiácido, un antagonista de opioides, un inhibidor de la bomba de protones o una combinación de los mismos. El agente terapéutico se puede administrar durante el periodo de administración del secretagogo de la hormona de crecimiento, pero no tiene que producirse durante todo el periodo de tratamiento con el secretagogo de la hormona de crecimiento.

PROCEDIMIENTOS DE ADMINISTRACIÓN

Los compuestos para usar en el procedimiento de la invención se pueden formular para administrar por cualquier vía adecuada, tal como para administración oral o parenteral, transdérmica, transmucosa (p. ej., sublingual, lingual, (trans)bucal), vaginal (p. ej., trans y perivaginal), (intra)nasal y (trans)rectal, subcutánea, intramuscular, intradérmica, intraarterial, intravenosa, inhalación y tópica.

Las composiciones y formas de dosificación adecuadas incluyen comprimidos, cápsulas, pastillas, píldoras, cápsulas de gelatina, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, jarabes, gránulos, perlas, parches transdérmicos, geles, polvos, pellas, , magmas, pastillas, cremas, pastas, emplastos, lociones, discos, supositorios, atomizadores líquidos, polvos secos o formulaciones en aerosol.

Se prefiere que los compuestos se administren por vía oral. Formas de dosificación oral adecuadas incluyen, por ejemplo, comprimidos, cápsulas o comprimidos oblongos preparados mediante medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes aglutinantes (p. ej., polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (p. ej., lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio), lubricantes (p. ej., estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (p. ej., glicolato de almidón sódico); o agentes humectantes (p. ej., laurilsulfato sódico). Si se desea, los comprimidos pueden estar recubiertos, para facilitar la deglución o para proporcionar una liberación retardada del principio activo, usando procedimientos adecuados. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden estar en forma de soluciones, jarabes o suspensiones. Las preparaciones líquidas (p. ej., soluciones, suspensiones y jarabes) también son adecuadas para administración oral y se pueden preparar mediante medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión (p. ej., jarabe de sorbitol, metilcelulosa o grasas hidrogenadas comestibles); agentes emulsionantes (p. ej., lecitina o goma arábiga); vehiculos no acuosos (p. ej., aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico); y conservantes (p. ej., metil o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico).

Como se usa en el presente documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a una sal de un compuesto que se va a administrar preparada a partir de ácidos inocuos farmacéuticamente aceptables, incluidos ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos, solvatos, hidratos o maltratos de los mismos. Ejemplos de dichos ácidos inorgánicos son clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico y fosfórico. Ácidos orgánicos adecuados se pueden seleccionar de, por ejemplo, las clases de ácidos orgánicos alifático, aromático, carboxílico y sulfónico, ejemplos de los cuales son fórmico, acético, propiónico, succínico, alcanforsulfónico, fumárico, glucónico, isetiónico, málico, tartárico, para-toluenosulfónico, glucurónico, maleico, furoico, glutámico, benzoico, antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, pantoténico, bencenosulfónico (besilato), esteárico, sulfanílico, algínico, galacturónico y similares.

Los secretagogos de la hormona de crecimiento divulgados se pueden preparar en forma de sus hidratos, tales como hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares, y como solvatos.

Se entiende que los compuestos secretagogos de la hormona de crecimiento se pueden identificar, por ejemplo, mediante detección selectiva de bibliotecas o colecciones de moléculas usando procedimientos adecuados. Otra fuente para los compuestos de interés son bibliotecas combinatorias que pueden comprender muchas especies moleculares de estructura distinta. Las bibliotecas combinatorias se pueden usar para identificar los compuestos principales u optimizar un compuesto principal previamente identificado. Dichas bibliotecas se pueden fabricar mediante procedimientos bien conocidos de química combinatoria y someterlas a detección selectiva mediante procedimientos adecuados.

ESTEREOQUÍMICA

Muchos de los compuestos descritos en el presente documento pueden tener uno o más centros quirales y, por tanto, pueden existir en formas enantioméricas diferentes. Si se desea, se puede designar un carbono quiral con un asterisco (*). Cuando los enlaces al carbono quiral se representan como líneas rectas en las fórmulas de la invención, se entiende que las configuraciones tanto (R) como (S) del carbono quiral y, por tanto, tanto los enantiómeros y mezclas de los mismos, entran dentro de la fórmula. Como se usa en la técnica, cuando se desee especificar la configuración absoluta alrededor de un carbono quiral, uno de los enlaces con el carbono quiral se puede representar como una cuña (enlaces con los átomos por encima del plano) y el otro se puede representar como una serie o cuña de líneas paralelas (enlaces con los átomos debajo del plano). El sistema Cahn-Ingold-Prelog se puede usar para asignar la configuración (R) o (S) a un carbono quiral.

- 5 Cuando un compuesto de la presente invención tiene dos o más carbonos quirales, puede tener más de dos isómeros ópticos y puede existir en formas diastereoisoméricas. Por ejemplo, cuando hay dos carbonos quirales, el compuesto puede tener hasta 4 isómeros ópticos y 2 pares de enantiómeros ((S,S)/(R,R) y (R,S)/(S,R)). Los pares de enantiómeros (p. ej., S,S)/(R,R)) son estereoisómeros imágenes especulares unos de otros. Los estereoisómeros que no son imágenes especulares (p. ej., (S,S) and (R,S)) son diaestereómeros. Los pares diaestereoisoméricos pueden separarse mediante procedimientos conocidos para los expertos en la técnica, por ejemplo cromatografía o cristalización, y los enantiómeros individuales en cada par se pueden separar como se ha descrito anteriormente. La presente divulgación incluye cada diaestereoisómero de dichos compuestos y mezclas de los mismos.

DEFINICIONES VARIABLES

- 10 En las fórmulas estructurales anteriores y a lo largo de la presente especificación, los términos siguientes tienen los significados indicados:

15 En los grupos alquilo- C₁₋₆, alquileo- C₁₋₆, alquilo- C₁₋₄ o alquileo- C₁₋₄ especificados anteriormente se pretende incluir los grupos alquilo o alquileo de la longitud indicada en una configuración lineal o ramificada o cíclica, según se permita. Entre los ejemplos de alquilo lineal se incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, ventilo y hexilo, y sus correspondientes restos divalentes, tales como etileno. Entre los ejemplos de alquilo ramificado se incluyen isopropilo, sec-butilo, terc-butilo, isopentilo e isohexilo, y sus correspondientes restos divalentes, tales como isopropileno. Ejemplos de alquilo cíclico son cicloalquilo C₃₋₆, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, y sus correspondientes restos divalentes, tales como ciclopropileno.

20 En los grupos alcoxi- C₁₋₆ especificados anteriormente se pretende incluir los grupos alcoxi de la longitud indicada en una configuración lineal o ramificada o cíclica. Ejemplos de alcoxi lineal son metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi y hexoxi. Ejemplos de alcoxi ramificados son isopropoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, isopentoxi e isohexoxi. Ejemplos de alcoxi cíclico son ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi.

25 En los grupos acilo C₁₋₇ especificados anteriormente se pretende incluir los grupos acilo de la longitud indicada en una configuración lineal o ramificada o cíclica. Ejemplos de acilo lineal son formilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo etc. Ejemplos de ramificados son isobutirilo, isovalerilo, pivaloilo etc. Ejemplos de cíclicos son ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo etc.

En el presente contexto, con el término "arilo" se pretende incluir restos de anillos aromáticos carbocíclicos monovalentes, siendo monocíclicos, bicíclicos o policíclicos, por ejemplo fenilo y naftilo, sustituido opcionalmente con uno o más alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, amino o arilo.

30 En el presente contexto, con el término "arileno" se pretende incluir restos de anillos aromáticos carbocíclicos divalentes, siendo monocíclicos, bicíclicos o policíclicos, por ejemplo seleccionados del grupo consistente en fenileno y naftileno, sustituido opcionalmente con uno o más alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, amino o arilo.

35 En el presente contexto, con el término "heteroarilo" se pretende incluir restos de anillos aromáticos heterocíclicos monovalentes, siendo monocíclicos, bicíclicos o policíclicos, por ejemplo seleccionados del grupo consistente en piridilo, 1-H-tetrazol-5-ilo, tiazolilo, imidazolilo, indolilo, pirimidinilo, tiadiazolilo, pirazoilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, quinolinilo, pirazinilo o isotiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo C₁₋₆, alcoxi, halógeno, amino o arilo.

40 En el presente contexto, con el término "heteroarileno" se pretende incluir restos de anillos aromáticos heterocíclicos divalentes, siendo monocíclicos, bicíclicos o policíclicos, por ejemplo seleccionados del grupo consistente en piridenilo, 1-H-tetrazoldiilo, tiazoldiilo, imidazoldiilo, indoldiilo, pirimidindiilo, tiadiazoldiilo, pirazoldiilo, oxazoldiilo, isoxazoldiilo, oxadiazoldiilo, tiofendiilo, quinolindiilo, pirazindiilo o isotiazoldiilo, opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, amino o arilo.

45 En el presente contexto, con la expresión "sistema heterocíclico" se pretende incluir restos de anillos aromáticos, así como no aromáticos, que pueden ser monocíclicos, bicíclicos o policíclicos, y contienen en su estructura de anillo al menos uno, tal como uno, dos o tres, átomo(s) de nitrógeno, y opcionalmente uno o más, tal como uno o dos, otros heteroátomos, por ejemplo átomos de azufre u oxígeno. El sistema heterocíclico se selecciona, preferentemente, de pirazol, piridazina, triazina, indazol, ftalazina, cinolina, pirazolidina, pirazolina, aziridina, diatizina, pirrol, imidazol, pirazol, isoindol, indol, indazol, purina, pirrolidona, pirrolina, imidazolidina, imidazolina, pirazolidina, pirazolina, piperidina, piperazina, indolita, isoindolina o morfolina.

50 Con el término "halógeno" se pretende incluir cloro (Cl), flúor (F), bromo (Br) y yodo (I).

Ejemplos

La presente invención se ilustrará a continuación mediante el Ejemplo siguiente, que no se pretende que sea limitante de ningún modo.

Estudio en un modelo de rata

El experimento se realizó para determinar el efecto procinético del secretagogo de la hormona de crecimiento RC-1139. El compuesto RC-1139 se analizó en animales conscientes normales, así como en el periodo postoperatorio, incluida la administración de morfina concomitante, para imitar la afección clínica en la que la mayoría de los pacientes postoperatorios están recibiendo analgesia con opioides que puede contribuir o aumentar el íleo gastrointestinal postoperatorio.

Diseño del estudio

Ratas conscientes normales

Se estudió el vaciado gástrico en ratas sanas. A un total de dieciocho (n= 18) animales se administró RC-1139 (seis animales (n= 6)/grupo). A los animales se les administró solución de agua destilada (1,5 ml) que contiene metilcelulosa al 1,5 % y tecnecio-99m (^{99m}Tc) (aproximadamente 100.000 cuentas por minuto) administrado por vía intragástrica a través de un tubo de acero inoxidable en ratas conscientes. En diez animales (n= 10) control se administró la solución de metilcelulosa pero solución salina en lugar de RC-1139. Las sustancias analizadas (solución salina frente a RC-1139) se inyectaron por vía intravenosa al final de la administración de metilcelulosa a tiempo 0. Los niveles de dosis de RC-1139 fueron los siguientes: 0,25, 1,0 y 2,5 mg/kg. RC-1139 se administró como un bolo de 1 minuto y fue bien tolerado a todas las dosis.

El vaciado gástrico se midió mediante la fórmula siguiente: Se sacrificó a los animales mediante inhalación de CO_2 y, tras 15 minutos, se abrió el abdomen. Los estómagos se pinzaron en el píloro y los cardias se extrajeron y colocaron en tubos de ensayo para el recuento con el uso de un contador gamma de la cantidad de radiactividad restante en el estómago. Los resultados se muestran en la figura 1.

Íleo postoperatorio

El íleo postoperatorio se estudió en nueve (n= 9) animales/grupo. El íleo gástrico se indujo del siguiente modo: se anestesió a las ratas con isoflurano y se sometieron a laparotomía. Se dejó al descubierto el ciego y se manipuló suavemente (se frotó entre las manos durante 1 minuto en una gasa empapada en solución salina). Después se cerraron los músculos abdominales con suturas de seda y se dejó que los animales se recuperaran durante 5 minutos antes del lavado para los estudios de vaciado gástrico. A continuación se administró solución de agua destilada (1,5 ml) que contiene metilcelulosa al 1,5% y tecnecio-99m (^{99m}Tc) (aproximadamente 100.000 cuentas por minuto) por vía intragástrica a través de un tubo de acero inoxidable en ratas conscientes. Las sustancias analizadas (solución salina frente a RC-1139) se inyectaron por vía intravenosa al final de la administración de metilcelulosa a tiempo 0. Los niveles de dosis de RC-1139 fueron los siguientes: 1,0, 2,5 y 10 mg/kg. RC-1139 se administró como un bolo de 1 minuto y fue bien tolerado a todas las dosis.

El vaciado gástrico se midió mediante la fórmula siguiente: Se sacrificó a los animales mediante inhalación de CO_2 y, tras 15 minutos, se abrió el abdomen. Los estómagos se pinzaron en el píloro y los cardias se extrajeron y colocaron en tubos de ensayo para el recuento con el uso de un contador gamma de la cantidad de radiactividad restante en el estómago. Los resultados se muestran en la figura 2.

Íleo postoperatorio y morfina

Para estudiar el íleo postoperatorio inducido por analgesia con opioides, se administró a ocho (n= 8) ratas/grupo morfina (4 mg/kg) treinta minutos (30 min) antes de la administración de metilcelulosa. Como se ha descrito anteriormente, se indujo íleo gástrico sometiendo a las ratas a laparotomía tras anestesia con isoflurano.

Se dejó al descubierto el ciego y se manipuló suavemente (se frotó entre las manos durante 1 minuto en una gasa empapada en solución salina). Después se cerraron los músculos abdominales con suturas de seda y se dejó que los animales se recuperaran durante 5 minutos antes del lavado para los estudios de vaciado gástrico. A continuación se administró solución de agua destilada (1,5 ml) que contiene metilcelulosa al 1,5 % y tecnecio-99m (^{99m}Tc) (aproximadamente 100.000 cuentas por minuto) por vía intragástrica a través de un tubo de acero inoxidable en ratas conscientes. Las sustancias analizadas (solución salina frente a RC-1139) se inyectaron por vía intravenosa al final de la administración de metilcelulosa a tiempo 0. Los niveles de dosis fueron los siguientes: 2,5, 10 y 50 mg/kg. RC-1139 se administró como un bolo de 1 minuto y fue bien tolerado a todas las dosis.

El vaciado gástrico se midió mediante la fórmula siguiente: Se sacrificó a los animales mediante inhalación de CO_2 y, tras 15 minutos, se abrió el abdomen. Los estómagos se pinzaron en el píloro y los cardias se extrajeron y colocaron en tubos de ensayo para el recuento con el uso de un contador gamma de la cantidad de radiactividad restante en el estómago. Los resultados se muestran en la figura 3.

Con el fin de estudiar una situación en la que se administraría una sobredosis de un opiáceo se realizó un experimento en ratas con íleo postoperatorio inducido como se ha tratado anteriormente, aunque la dosis de morfina fue de 12 mg/kg. Los resultados se muestran en la Fig. 4.

También se realizó un experimento en ratas conscientes normales como se ha tratado anteriormente a 4 mg/kg de morfina (Fig. 5) y a 12 mg/kg de morfina (Fig. 6).

Diseño del estudio

5 Para evaluar el vaciado gástrico, el residuo gástrico que permanece en el estómago se midió 15 minutos después de la ingestión de la solución de metilcelulosa contando la cantidad de ^{99m}Tc en el órgano extraído. Los datos expresados en porcentaje de la dosis administrada se muestran como media \pm SEM. El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA (con pos-pruebas de Tukey-Kramer con comparaciones uno a uno).

RESULTADOS

Ratas conscientes normales

10 Tras 15 minutos, el $47,1 \pm 6,6\%$ de la metilcelulosa administrada se dejó en el estómago ($n= 10$). En los animales ($n= 6$) tratados con RC-1139, a dosis de 0,25, 1, 2,5 mg/kg, la cantidad de la metilcelulosa restante en el estómago disminuyó, respectivamente, a $36 \pm 8,6$ ($p= \text{NS}$), $1,9 \pm 3,6$ ($p<0,01$) y $10,5 \pm 3,8$ ($p<0,01$).

Íleo postoperatorio

15 En los animales tratados con solución salina, el vaciado gástrico se retrasó, ya que el $88 \pm 2,5 \%$ de la metilcelulosa administrada quedaba en el estómago tras 15 minutos. Los animales ($n= 9$) tratados con RC-1139 a una dosis de 1 mg/kg LV presentaban una pequeña disminución no significativa en su residuo gástrico ($66,3 \pm 7,4\%$); cuando se administró RC-1139 a una dosis de 2,5 o 10 mg / kg L.V., el vaciado gástrico se aceleró y restableció a valores normales ($52,9 \pm 9,2$ y $50,7 \pm 6,2\%$ del residuo gástrico, respectivamente; $p<0,01$).

Íleo postoperatorio y morfina

20 El vaciado gástrico fue lento en los animales tratados con solución salina ($n=8$) ($75,4 \pm 4,5\%$ del residuo) y este efecto no fue invertido por el RC-1139 a 2,5 mg/kg ($69,4 \pm 5,3\%$), a una dosis que, como se ha mostrado anteriormente, se ha descubierto que es eficaz para invertir el íleo postoperatorio en ausencia de morfina. Se requirió una dosis mayor de RC-1139 (10 mg/kg) para invertir el íleo gastrointestinal postoperatorio inducido por analgesia con opiáceos a niveles de vaciado normales ($53,8 \pm 4,8\%$; $p<0,05$). Una dosis mayor, de 50 mg/kg, no proporcionó ninguna mejora adicional ($59,5 \pm 8,5\%$).

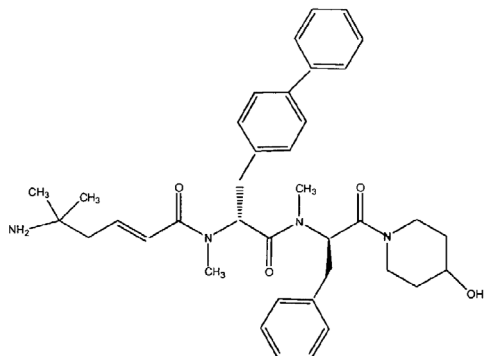
25 En el experimento en el que se simuló una sobredosis de opiáceos en ratas con íleo postoperatorio inducido y 12 mg/kg de morfina, el RC-1139 administrado a 10 mg/kg L.V. no pudo acelerar el vaciado gástrico retardado encontrado en los animales tratados con solución salina ($75,7 \pm 3,3$ vs. $75,1 \pm 4,9\%$; $p=\text{NS}$; $n=6$ animales/grupo).

30 En el experimento con ratas conscientes normales a las que se administró 4 mg/kg de morfina y 12 mg/kg de morfina, la morfina fue un fuerte inhibidor del vaciado gástrico en estos animales ($n= 6/\text{grupo}$). Con la dosis alta de morfina (12 mg/kg), el RC-1139 administrado a 2,5 o 10 mg/kg no aceleró el vaciado gástrico retardado ($92,6 \pm 3,2$ vs. $79,5 \pm 2,4$ o $79,7 \pm 5,9\%$; $p= \text{NS}$). Con la dosis menor de morfina (4 mg/kg), el residuo gástrico ($99,1 \pm 0,5\%$) se pudo disminuir a $77 \pm 4,1$ o $71,3 \pm 6,7\%$ con RC-1139 a una dosis de 2,5 mg/kg o 10 mg/kg respectivamente ($p<0,01$ para ambas); no obstante, estos valores todavía eran mayores que el vaciado gástrico normal encontrado en condiciones basales normales.

35

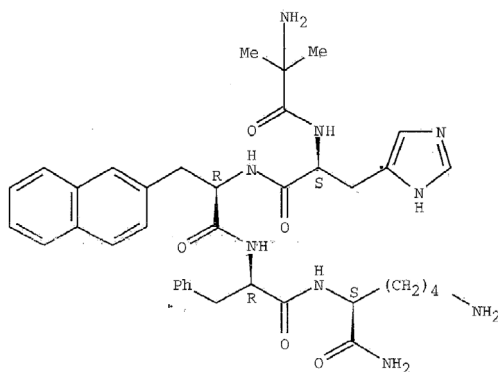
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto secretagogo de la hormona de crecimiento o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, representado por la fórmula V o XIV.



V

XIV



5

para uso en la estimulación de la motilidad del sistema gastrointestinal en un sujeto que sufre enfermedades del sistema gastrointestinal.

10 2. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la enfermedad se selecciona de estreñimiento inducido por opioides, gastroparesia relacionada con diabetes, enfermedad de reflujo gastroesofágico, síndrome del intestino irritable, estreñimiento e íleo postoperatorio.

3. El compuesto para uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, en el que el sujeto está usando opioides para la gestión del dolor postquirúrgico.

15 4. El compuesto para uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, en el que el sujeto está usando opioides para la gestión del dolor crónico.

5. El compuesto para uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, en el que el opioide se selecciona del grupo constituido por percocet, morfina, vicoden, metadona, oxicodona y fentanilo.

20 6. El compuesto para uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-5, en el que el sujeto sufre estreñimiento inducido por opioides y se administra además una cantidad terapéuticamente eficaz de laxante, un antagonista de opioides de acción periférica o una combinación de los mismos.

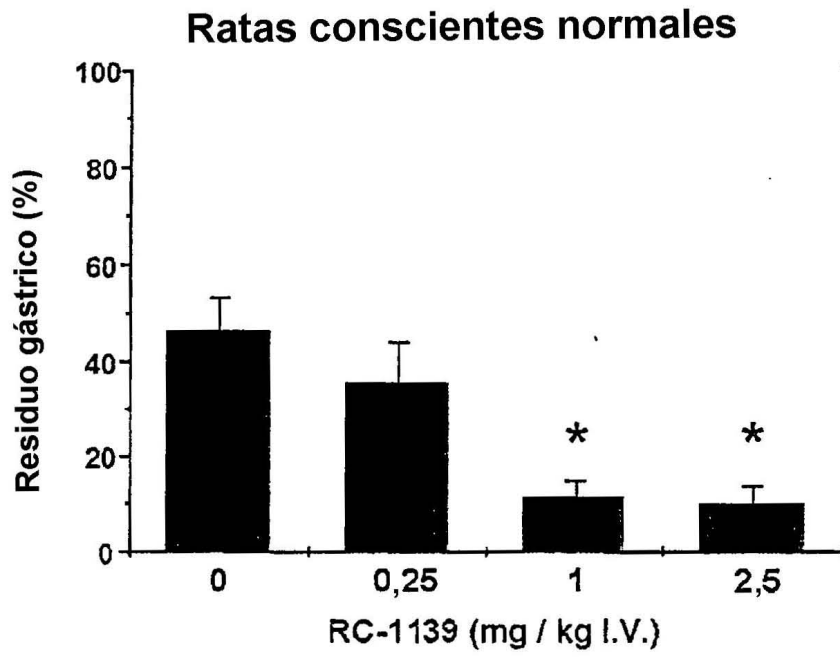


FIG. 1

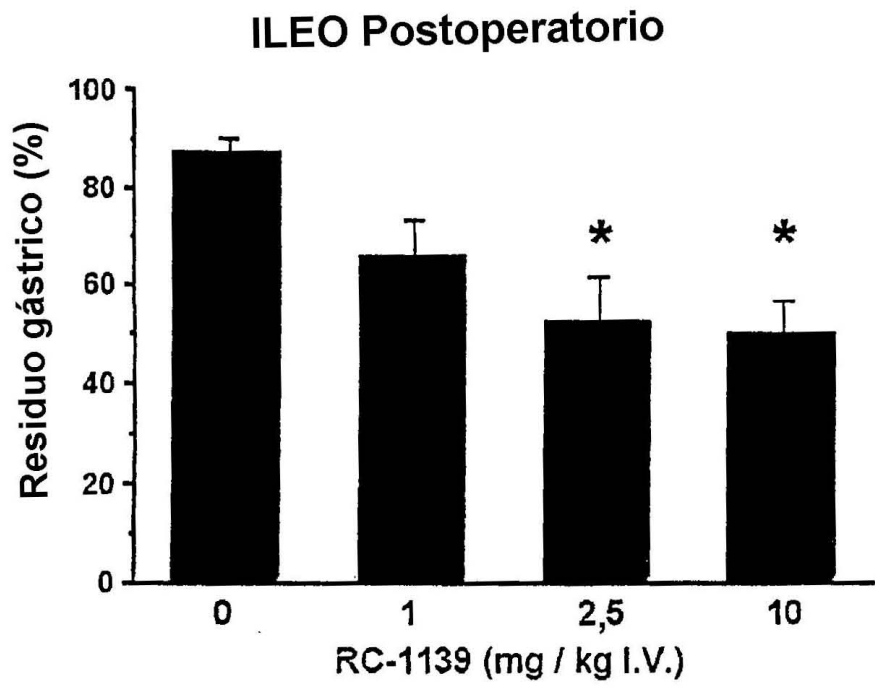


FIG. 2

ILEO postoperatorio + MORFINA 4

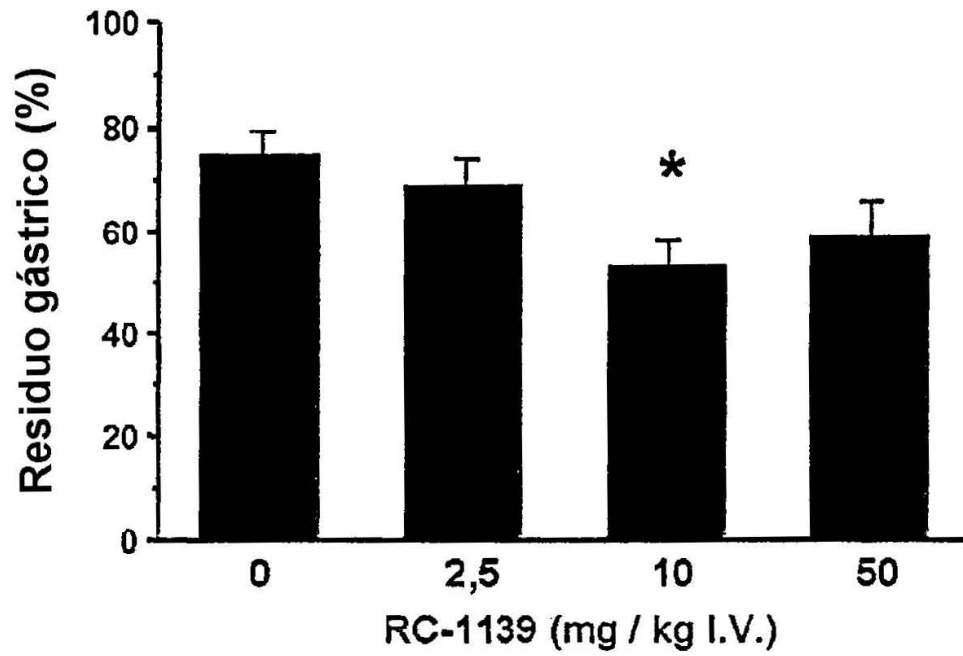


FIG. 3

ILEO Postoperatorio + MORFINA 12

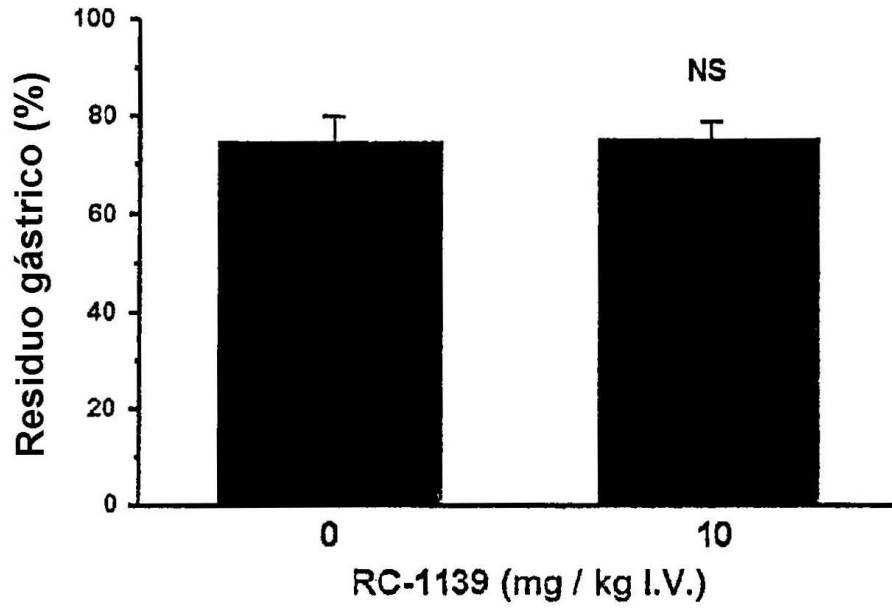


FIG. 4

Ratas normales + MORFINA 4

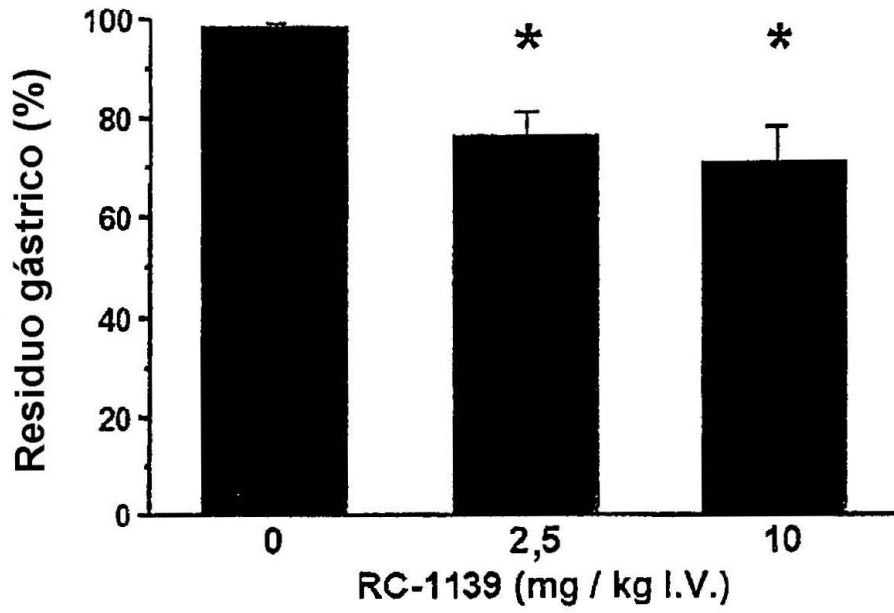


FIG. 5

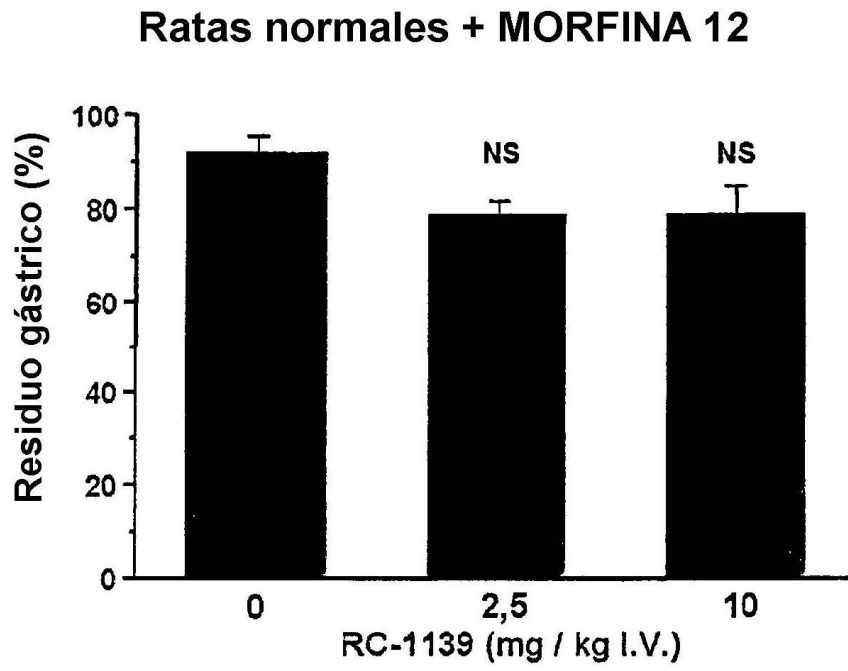


FIG. 6

Efecto gastrocinético de RC-1139

Dosis eficaces estimadas en
varias condiciones experimentales

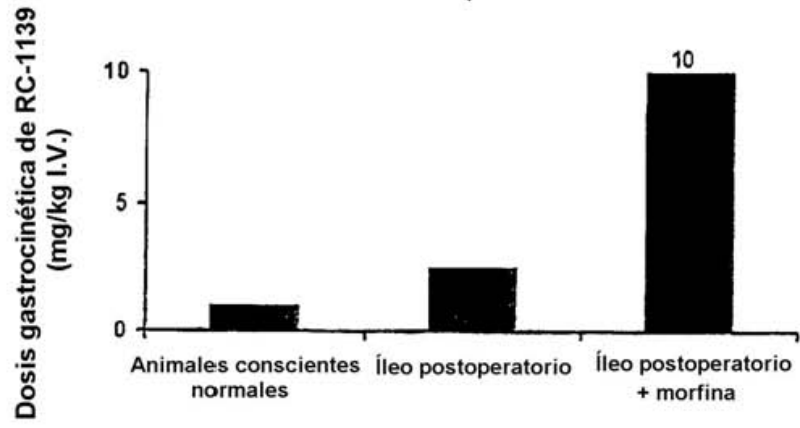


FIG. 7