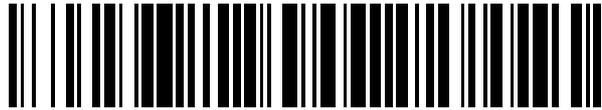


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 815**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4015 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08731748 .3**

96 Fecha de presentación: **07.03.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2136801**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.12.2009**

54

Título: **Agonistas opioides kappa para el tratamiento de síndrome del intestino irritable con diarrea predominante y alternante**

30

Prioridad:

30.03.2007 US 920841 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:

28.12.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:

28.12.2012

73

Titular/es:

**TIOGA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
9393 TOWNE CENTRE DR., SUITE 200
SAN DIEGO, CA 92121, US**

72

Inventor/es:

MANGEL, ALLEN

74

Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 393 815 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

Agonistas opioides kappa para el tratamiento de síndrome del intestino irritable con diarrea predominante y alternante

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a procedimientos útiles en el tratamiento de síndrome del intestino irritable (SII), y particularmente uno o más subtipos del mismo, y es útil para tratar diarrea. Más específicamente, la invención se refiere al uso de agonistas opioides kappa periféricamente selectivos, especialmente N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida o una sal farmacológicamente aceptable de la misma, para la preparación de medicamentos para el tratamiento de diarrea, o para el tratamiento de SII, en particular SII con diarrea predominante (SII-D) y SII con estreñimiento y diarrea alternante (SII-A), y el dolor y/o malestar asociado al mismo.

Antecedentes de la invención

15 El SII afecta a aproximadamente el 10-15% o más de la población general. Es la enfermedad más común diagnosticada por gastroenterólogos y uno de los trastornos más comunes observados por los médicos de atención primaria. El SII también se ha denominado colon espástico, colitis mucosa, colitis espástica, estómago nervioso o colon irritable.

El síndrome del intestino irritable se caracteriza por un grupo de síntomas en los que el dolor o malestar abdominal está asociado a un cambio en el ritmo intestinal, tal como deposiciones sueltas o más frecuentes, diarrea y/o estreñimiento.

20 El síndrome del intestino irritable se entiende como un trastorno polifacético. En personas con SII, los síntomas resultan de lo que parece ser un trastorno en la interacción entre el intestino o intestinos, el cerebro y el sistema nervioso autónomo que altera la regulación de la motilidad intestinal (función motora) o función sensorial.

Aunque la patofisiología del SII no es completamente entendida, se cree que la hipersensibilidad visceral tiene una función importante (Holtmann y col. (1997) Am. J. Gastroenterol., 92, 954-959; Trimble y col., (1995) Dig. Dis. Sci., 40, 1607-1613). Por ejemplo, se evaluaron pacientes y sujetos de control para sus umbrales de dolor en respuesta a distensión progresiva del colon sigmoide inducida por un balón. Al mismo volumen de distensión, los pacientes informaron mayores puntuaciones de dolor en comparación con los sujetos de control. Este hallazgo se ha reproducido en muchos estudios. Hay dos aspectos para la hipersensibilidad visceral, hiperalgesia y alodinia. La hiperalgesia se refiere a la situación en la que sensaciones viscerales normales se experimentan a menores volúmenes intraluminales. La alodinia se refiere a la situación en la que se experimenta dolor o malestar a volúmenes que normalmente producen sensaciones internas normales (véase, por ejemplo, Mayer & Gebhart, Basic and Clinical Aspects of Chronic Abdominal Pain, vol. 9, 1 ed. Amsterdam: Elsevier, 1993:3-28). En modelos animales se ha mostrado que la asimadolina reduce las respuestas de sensación a distensión gástrica y del colon (Burton & Gebhart (1998) J. Pharmacol. Exp. Ther., 285, 707-715), pero no hay motivo para sospechar que la asimadolina beneficiaría selectivamente uno o más subtipos de SII.

Las opciones de tratamiento para el SII generalmente incluyen múltiples enfoques personalizados a cada paciente que dependen de la gravedad de los síntomas y el subtipo de SII. A los pacientes diagnosticados con síntomas de SII leves puede aconsejarseles que controlen el estrés y hagan dieta y cambios del estilo de vida. A los pacientes diagnosticados con SII moderado se les aconseja similarmente con la recomendación añadida de suplementos de fibra. Dependiendo de los síntomas, a los pacientes con SII moderado también puede recomendarseles que usen antidiarréicos, laxantes o agentes anticolinérgicos. Antidiarréicos típicos incluyen loperamida, atapulgita y difenoxilato. Laxantes típicos incluyen bisacodilo, sena, polietileno 3350 y laxantes de fibra formadores de masa tales como zaragatona, policarbófilo de calcio, metilcelulosa y fructano. Un ejemplo de un anticolinérgico usado en el tratamiento de SII es dicitlomina.

45 Los pacientes diagnosticados con SII grave también pueden recibir tratamiento con antidepresivos tales como tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. El SII grave también puede tratarse con alosetron o tegaserod.

El alosetron es un antagonista de 5-HT₃ usado para el tratamiento de SII-D grave en mujeres solo. Actúa sobre los receptores de 5-HT₃ del sistema nervioso entérico del tracto gastrointestinal y se cree que relaja el colon y ralentiza el movimiento de desechos por el intestino inferior. Notablemente, el fármaco se retiró del mercado justo nueve meses después de su autorización cuando se asoció a al menos cuatro muertes y graves efectos secundarios en 197 personas. En junio de 2002, la Agencia estadounidense del medicamento (FDA) decidió permitir que el alosetron fuera comercializado de nuevo con restricciones. El fármaco sólo puede ser prescrito por médicos enrolados en un programa especial y está previsto para casos graves de SII-D en mujeres que no han respondido a otros tratamientos. No está autorizado para su uso por hombres.

5 El tegaserod es un agonista de 5-HT₄ usado para el tratamiento de SII con estreñimiento predominante (SII-E) en mujeres. Es un estimulante de la motilidad. El efecto terapéutico se logra mediante la activación de receptores de 5-HT₄ del sistema nervioso entérico en el tracto gastrointestinal. El tegaserod estimula la motilidad gastrointestinal y el reflejo peristáltico y posiblemente también reduce el dolor abdominal. Se ha asociado a episodios de colitis isquémica. El tegaserod no ha sido autorizado para su uso en el hombre. En 2007, el tegaserod se retiró del mercado debido al riesgo elevado de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y angina inestable en pacientes que tomaban tegaserod.

10 Los pacientes con SII con un patrón de hábitos alternante presentan un único reto clínico y muchas de las medicaciones para SII que se estudian afectan tanto a la diarrea como al estreñimiento y, por tanto, no pueden ser apropiadas para pacientes con SII-A. Actualmente no hay tratamiento farmacéutico disponible para el control de SII-A.

Por tanto, presentemente hay una necesidad en el mercado sin satisfacer de un agente terapéutico seguro y eficaz para tratar uno o más subtipos de SII en pacientes masculinos y femeninos.

15 Aquí se ha descubierto sorprendentemente que los moduladores de receptores opioides, moduladores de receptores opioides periféricamente selectivos, moduladores de receptores opioides kappa periféricamente selectivos y agonistas de receptores opioides kappa periféricamente selectivos, N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida o sales farmacológicamente aceptables de la misma, pueden usarse para tratar diarrea, o uno o más subtipos de SII, y son particularmente útiles para el tratamiento de SII-D y SII-A.

20 Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente citadas en el presente documento se incorporan por este documento por referencia en su totalidad.

Resumen de la invención

25 La presente invención proporciona procedimientos novedosos útiles en el tratamiento de uno o más subtipos de SII. En una realización, el subtipo es SII-D. En otra realización, el subtipo es SII-A. En otras realizaciones, el subtipo es SII sin subtipo (SII-I). En otras realizaciones más, los procedimientos son preferencialmente útiles para tratar SII-D y SII-A, y son útiles para tratar SII-I a un menor grado.

En otros aspectos, los procedimientos son útiles para tratar diarrea, tal como diarrea producida por infecciones víricas, parásitos, toxinas bacterianas, medicaciones, edulcorantes artificiales, cirugía y otros trastornos digestivos.

Los procedimientos son útiles para tratar seres humanos, y particularmente son útiles para tratar tanto mujeres como hombres.

30 En un aspecto, la invención proporciona un procedimiento para tratar SII-D, SII-A o SII-I que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un modulador de receptores opioides selectivos, un modulador de receptores opioides periféricamente selectivos, un modulador de receptores opioides kappa periféricamente selectivos, un agonista de receptores opioides kappa periféricamente selectivos y/o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos, continuamente, a un sujeto que tiene SII-D, SII-A o SII-I.

35 En otro aspecto, la invención engloba un procedimiento para tratar al menos un síntoma de SII-D, SII-A o SII-I que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un modulador de receptores opioides selectivos, un modulador de receptores opioides periféricamente selectivos, un modulador de receptores opioides kappa periféricamente selectivos, un agonista de receptores opioides kappa periféricamente selectivos y/o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos continuamente.

40 Los síntomas están seleccionados del grupo que consiste en: frecuencia anormal de deposiciones, forma anormal de las heces, defecación anormal, secreción de moco, impresión de una sensación de necesidad imperiosa de defecar, sensación de distensión abdominal, dolor, malestar y combinaciones de los mismos. Se contempla que dicha administración continua mejora el dolor y/o malestar producido por la enfermedad. En otro aspecto, dicha administración normaliza la motilidad del intestino.

45 En un aspecto, la composición farmacéutica comprende N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida, un derivado farmacéutico de la misma y/o una sal farmacológicamente aceptable de la misma. En una realización, la composición comprende clorhidrato de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida o asimadolina.

50 Por tanto, en una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar SII-D, SII-A o SII-I que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida o una sal farmacológicamente aceptable de la misma continuamente a un sujeto que tiene SII-D, SII-A o SII-I.

55 En otra realización, la invención engloba un procedimiento para tratar al menos un síntoma de SII-D, SII-A o SII-I que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida o una sal

farmacéuticamente aceptable de la misma continuamente. Los síntomas están seleccionados del grupo que consiste en: frecuencia anormal de deposiciones, forma anormal de las heces, defecación anormal, secreción de moco, sensación de distensión abdominal, dolor, malestar y combinaciones de los mismos. Se contempla que dicha administración mejore el dolor y/o malestar producido por la enfermedad. En otro aspecto, dicha administración normaliza la motilidad del intestino.

En otra realización, la invención engloba un procedimiento para tratar un sujeto con diarrea que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un modulador de receptores opioides selectivos, un modulador de receptores opioides periféricamente selectivos, un modulador de receptores opioides kappa periféricamente selectivos, un agonista de receptores opioides kappa periféricamente selectivos, N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida y/o una sal farmacológicamente aceptable de la misma continuamente. En una realización, la composición comprende clorhidrato de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida o asimadolina.

También está englobado por la invención kits que comprenden una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende un modulador de receptores opioides selectivos, un modulador de receptores opioides periféricamente selectivos, un modulador de receptores opioides kappa periféricamente selectivos, un agonista de receptores opioides kappa periféricamente selectivos, N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida y/o una sal farmacológicamente aceptable de la misma, y un medio de instrucciones para administrar dicho compuesto a un sujeto que tiene diarrea o un subtipo de SII. Por ejemplo, el subtipo puede ser SII-A, SII-D o SII-I. En un aspecto, la composición farmacéutica comprende clorhidrato de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida.

Breve descripción de los dibujos

Las **FIGS. 1A y B** representan el cambio en el dolor desde el nivel de referencia por la escala analógica visual (EAV) (A) y la proporción de días con alivio adecuado (B) para los subtipos SII-A, SII-E y SII-D. Estas figuras soportan la reducción en el dolor en pacientes con SII-A que reciben tratamiento disponible con asimadolina.

La **FIG. 2** representa el cambio en las deposiciones por día contra el tiempo en semanas del tratamiento disponible con asimadolina para los subtipos SII-A, SII-E y SII-D. Se hicieron correcciones para restar el cambio en los grupos tratados con placebo. Esta figura soporta la hipótesis de que la asimadolina produce una normalización de la función intestinal.

Las **FIGS. 3A y B** representan la proporción de meses con alivio adecuado del dolor o malestar asociado a SII en sujetos con SII con puntuaciones de dolor iniciales $\geq 2,0$. La FIG. 3a muestra resultados de todos los sujetos con SII y la FIG. 3B muestra los resultados de los sujetos con SII-D. Estas figuras demuestran una mejora estadísticamente significativa en sujetos tratados con 0,5 mg y 1,0 mg de asimadolina.

La **FIG. 4** representa una comparación del efecto del tratamiento con 0,5 mg de asimadolina (dos veces al día) sobre la proporción de meses con alivio adecuado en sujetos con SII-D con puntuaciones de dolor iniciales $\geq 2,0$ para los resultados de dos ensayos de fase III de LOTRONEX™ (alosetron). Lotronex I se refiere a los datos informados en Camilleri, y col., Lancet 2000, 355(9209):1035-1040; Lotronex II se refiere a los datos informados en Camilleri, y col., Arch. Intern. Med. 2001, 161(14):1733-1740. Esta figura demuestra que los pacientes con SII-D con puntuaciones de dolor iniciales $\geq 2,0$ tratados con 0,5 mg de asimadolina dos veces al día informaron una mejora comparable, o mejor, de síntomas de SII en comparación con pacientes similares tratados con LOTRONEX™ (alosetron). El ensayo de asimadolina usó notablemente una definición más rigurosa de respuesta que los ensayos de alosetron: el ensayo de asimadolina requirió una respuesta en 3 de las 4 semanas, mientras que los ensayos de alosetron requirieron una respuesta en sólo 2 de las 4 semanas.

Las **FIGS. 5A y B** representan un transcurso de tiempo de 12 semanas del efecto del tratamiento con asimadolina sobre sujetos con SII-D con puntuaciones de dolor iniciales $\geq 2,0$. Los datos reflejan el porcentaje de pacientes que responden al tratamiento que informaron alivio adecuado del dolor o malestar por SII en cualquier semana dada del ensayo. La FIG. 5A demuestra que se observó un efecto estadísticamente significativo del tratamiento con 0,5 mg de asimadolina con respecto a placebo durante la mayoría de las 12 semanas del ensayo, empezando en la semana 2. La FIG. 5B muestra que el tratamiento con 0,5 mg de asimadolina produjo una mejora más rápida y más significativa de dolor o malestar por SII en sujetos con SII-D durante el ensayo de 12 semanas que el tratamiento de sujetos similares con LOTRONEX™ (alosetron), como se informa en Camilleri, y col. Arch. Intern. Med. 2001, 161(14):1733-1740.

La **FIG. 6A** representa una comparación entre la proporción de meses con alivio adecuado del dolor o malestar por SII en todos los sujetos con SII-D con puntuaciones de dolor $\geq 2,0$ y aquella en sujetos con SII-D femeninos. La gráfica demuestra que el tratamiento con 0,5 mg de asimadolina produjo resultados altamente similares en sujetos con SII-D femeninos y masculinos. La **FIG. 6B** representa la proporción de días sin dolor en todos los sujetos con SII-D con puntuaciones de dolor $\geq 2,0$. La gráfica demuestra que se observó un beneficio clínicamente significativo ya en la semana 2, con significancia alcanzada por la semana 3 y sostenida durante la duración de tratamiento. La **FIG. 6C** representa el porcentaje de días sin dolor durante las semanas 1-12 del ensayo clínico para todos los sujetos con

SII-D con puntuaciones de dolor $\geq 2,0$. En general, los pacientes con SII-D a los que se les administró 0,5 mg de asimadolina estuvieron 21 días más sin dolor durante el estudio de 3 meses con respecto a los pacientes que recibieron placebo.

5 Las **FIGS. 7A y B** representan la proporción de meses con alivio adecuado del dolor o malestar asociado a SII en sujetos con SII-A y SII-E con puntuaciones de dolor iniciales $\geq 2,0$. La FIG. 7a muestra resultados de sujetos con SII-A y la FIG. 7B muestra resultados de sujetos con SII-E. Estas figuras demuestran un efecto estadísticamente significativo en sujetos con SII-A tratados con 1,0 mg de asimadolina y mejora no significativa en sujetos con SII-E.

10 Las **FIGS. 8A, B y C** representan cambios en las puntuaciones de dolor en sujetos con SII-D (A, B) y SII-A (C) con puntuaciones de dolor del nivel de referencia $\geq 2,0$. Las FIGS. 8A y B demuestran una mejora estadísticamente significativa en las puntuaciones de dolor cada semana (empezando en la semana 3) y cada mes en sujetos con SII-D que recibieron 0,5 mg de asimadolina. Similarmente, las FIGS. 8A y B demuestran una mejora estadísticamente significativa en las puntuaciones de dolor cada mes en sujetos con SII-D que reciben 1,0 mg de asimadolina. La FIG. 8C muestra que no se observó mejora estadísticamente significativa en las puntuaciones de dolor en sujetos con SII-A a estas dosificaciones.

15 La **FIG. 9A y B** representan porcentajes de pacientes que responden al tratamiento mensualmente que informaron alivio adecuado del dolor o malestar asociado a SII. La FIG. 9A demuestra un aumento estadísticamente significativo en el porcentaje de pacientes con SII-D que responden al tratamiento mensualmente con puntuaciones de dolor del nivel de referencia $\geq 2,0$ tratados con 0,5 mg de asimadolina en los tres meses de tratamiento. A diferencia, la FIG. 9B muestra un aumento estadísticamente significativo en el porcentaje de pacientes con SII-A que responden al tratamiento mensualmente con puntuaciones de dolor del nivel de referencia $\geq 2,0$ tratados con 1,0 mg de asimadolina en el primer mes de tratamiento.

20 La **FIG. 10A y B** representan la proporción de meses con alivio adecuado de los síntomas de SII en SII-D y SII-I en sujetos con puntuaciones de dolor del nivel de referencia $\geq 2,0$. Los síntomas de SII engloban dolor o malestar abdominal, frecuencia anormal de deposiciones, necesidad imperiosa de defecar, meteorismo, consistencia anormal de las heces y otros síntomas secundarios. La FIG. 10a muestra mejoras estadísticamente significativas en los síntomas de SII globales en sujetos con SII-D tratados con 0,5 mg o 1,0 mg de asimadolina. Similarmente, la FIG. 10B demuestra una mejora estadísticamente significativa en los síntomas de SII globales en sujetos con SII-A tratados con 1,0 mg de asimadolina.

30 La **FIG. 11A y B** representan el efecto de la asimadolina en la frecuencia de deposiciones en sujetos con SII-D con puntuaciones de dolor del nivel de referencia $\geq 2,0$. La FIG. 11a muestra una disminución estadísticamente significativa en la frecuencia de deposiciones diaria en sujetos con SII-D tratados con 0,5 mg de asimadolina en el segundo y tercer mes de tratamiento. La FIG. 11B demuestra un transcurso de tiempo semanal de mejora en la frecuencia de deposiciones en sujetos con SII-D tratados con 0,5 mg de asimadolina.

35 La **FIG. 12** demuestra reducciones estadísticamente significativas en la necesidad imperiosa de defecar en pacientes con SII-D con puntuaciones de dolor del nivel de referencia $\geq 2,0$ tratados con 0,5 mg o 1,0 mg de asimadolina en los tres meses del tratamiento.

La **FIG. 13** muestra reducciones estadísticamente significativas en el meteorismo en pacientes con SII-D con puntuaciones de dolor del nivel de referencia $\geq 2,0$ tratados con 0,5 mg de asimadolina en el segundo y tercer mes del tratamiento y en pacientes con SII-D tratados con 1,0 mg de asimadolina en el segundo mes del tratamiento.

40 La **FIG. 14A y B** representan cambios mensuales en la consistencia de las heces, medida usando la escala de Bristol, en sujetos con SII-D y SII-E con puntuaciones de dolor del nivel de referencia $\geq 2,0$. Aunque no se observó efecto estadísticamente significativo en ninguna de las dosificaciones, pareció que la asimadolina ablandaba las heces de sujetos con SII-E y endurecía las heces de sujetos con SII-D, normalizando así la consistencia de las heces.

45 **Descripción detallada de la invención**

A menos que se indique lo contrario, los términos usados en el presente documento deben entenderse según el uso convencional por aquellos expertos habituales en la materia relevante.

La presente invención proporciona composiciones y procedimientos útiles en el tratamiento de uno o más subtipos de SII.

50 Roma III explica criterios de diagnóstico para SII. Los criterios de Roma III pueden encontrarse en internet, en romecriteria.org y en Longstreth y col., (2006) Gastroenterology, 130(5), 1480-1491. Según estos criterios, un paciente se diagnostica con SII cuando ha tenido dolor o malestar abdominal recurrente 3 o más días por mes durante los 3 meses precedentes y los síntomas empezaron hace 6 o más meses. El dolor/malestar también debe asociarse a 2 o más de lo siguiente: (1) una mejora con la defecación; (2) un cambio en la frecuencia de deposiciones, o (3) un cambio en la forma de las heces. Los síntomas que soportan el diagnóstico, pero que no son parte de los criterios de diagnóstico, incluyen frecuencia anormal de deposiciones, forma anormal de las heces,

esfuerzos de defecación, necesidad imperiosa de defecar, una sensación de defecación incompleta, moco en las heces y meteorismo (véase Longstreth y col., (2006) Gastroenterology, 130(5), 1480-1491 para una revisión).

Los subtipos de SII se definen usando los criterios de Roma III. Roma III clasificó SII en cuatro subtipos: SII-D, SII-E, SII-A y SII-I. SII-E se define por tener heces duras/grumosas (escala de heces de Bristol 1-2) más del 25% del tiempo con heces sueltas/blandas/acuosas (escala de heces de Bristol 6-7) menos del 25% del tiempo. SII-D se define por tener heces sueltas/blandas/acuosas (escala de heces de Bristol 6-7) más del 25% del tiempo con heces duras/grumosas (escala de heces de Bristol 1-2) menos del 25% del tiempo. SII-A (también llamado SII mixto (SII-M)) se define por tener heces duras/grumosas (escala de heces de Bristol 1-2) más del 25% del tiempo y por tener heces sueltas/blandas/acuosas (escala de heces de Bristol 6-7) más del 25% del tiempo. SII-I es SII sin tipo, en el que hay insuficiente anomalía de la consistencia de las heces para cumplir los criterios para SII-E, SII-D o SII-A. En América del Norte, los casos se dividen aproximadamente igualmente entre SII-E, SII-D y SII-A (Olden (2003) Cleveland Clinic J. Med., 70(Supp 2), S3-S7).

Los compuestos y procedimientos en el presente documento se describen útiles para tratar uno o más subtipos de SII. En una realización, el subtipo es SII-D. En otra realización, el subtipo es SII-A. En otras realizaciones, el subtipo es SII-I. En otras realizaciones más, los procedimientos son preferencialmente útiles para tratar SII-D y SII-A, y son útiles para tratar SII-I a un menor grado. Los procedimientos son útiles para tratar seres humanos, y son útiles para tratar mujeres y hombres.

Por tanto, la invención se refiere al uso de moduladores de receptores opioides selectivos, moduladores de receptores opioides selectivos, moduladores de receptores opioides kappa periféricamente selectivos y agonistas de receptores opioides kappa periféricamente selectivos y/o sales farmacológicamente aceptables de los mismos para la preparación de medicamentos para el tratamiento de uno o más subtipos de SII, y particularmente para el tratamiento de SII-D y SII-A.

Por tanto, la invención también se refiere al uso de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida y/o una sal farmacológicamente aceptable de la misma para la preparación de medicamentos para el tratamiento de uno o más subtipos de SII, y particularmente para el tratamiento de SII-D y SII-A.

El principio activo N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida, sales farmacológicamente aceptables de la misma y procedimientos para su preparación se describen en las patentes de EE.UU. nº 5.532.266, 6.344.566 y 6.060.504, y en Barber y col. (B. J. Pharmacol. (1994), 113, 1317-1327). El clorhidrato de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida se denomina comúnmente asimadolina.

La N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida y sus sales, que incluyen su sal de clorhidrato, tienen una acción analgésica, antiinflamatoria, antiasmática, diurética, anticonvulsiva, neuroprotectora y antitusiva y, como agonista opioide kappa, es particularmente adecuada para el tratamiento de hiperalgesia producida por inflamación, para el tratamiento de edema cerebral, en estados de escasez (hipoxia), estados de dolor y para mejorar la lesión secundaria de isquemia.

El uso de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida o sales farmacológicamente aceptables de la misma para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades intestinales inflamatorias y los síntomas de enfermedad asociados a las mismas, para el tratamiento de dolor grave, en particular de hipersensibilidad al dolor que se produce en dolencias de la espalda, lesiones por quemaduras, quemadura solar y enfermedades reumáticas, y para el tratamiento de dolor posoperatorio y el íleo que frecuentemente se produce después de operaciones abdominales, se desvelan en el documento EP 0 752 246 y la patente de EE.UU. nº 5.776.972.

Adicionalmente, se sugirió previamente que la N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida y/o una sal farmacológicamente aceptable de la misma podía ser adecuada para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales funcionales asociadas a dolor y/o aumento o disminución del peristaltismo (véanse la solicitud de patente de EE.UU. nº de serie 10/514.887, y Barber & Gottschlich (1997) Expert Opin. Invest. Drugs, 6(10), 1351-1368). Tales enfermedades incluyen SII, dispepsia funcional no ulcerosa, estreñimiento, en particular estreñimiento inducido por opiáceos. También se ha sugerido que la asimadolina puede ser útil para el tratamiento de artritis, migrañas, psoriasis u otras enfermedades de la piel con prurito, dismenorrea y fibromialgia (véase la publicación de patente de EE.UU. nº 20040157913).

La asimadolina tiene varias características farmacocinéticas y farmacodinámicas atractivas como agente terapéutico, que incluyen alta biodisponibilidad (50%), rápido comienzo, escasa penetración de la barrera hematoencefálica, alta afinidad por el receptor opioide kappa (Cl_{50} 1,2 nM) y alta selectividad por el receptor opioide kappa (la relación de los valores de Cl_{50} de asimadolina para receptores opioides kappa, mu y delta es aproximadamente 1:501:498, respectivamente), y una semivida de aproximadamente 2-3 horas. La biodisponibilidad se determinó en sujetos en ayunas; sin embargo, estudios de interacción de alimentos mostraron que la alimentación no impacta sustancialmente sobre la biodisponibilidad.

En un aspecto, la invención engloba un procedimiento para tratar al menos un síntoma de un subtipo de SII, tal como SII-D, SII-A o SII-I, que comprende administrar a dicho sujeto continuamente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un modulador de receptores opioides selectivos, un modulador de receptores opioides periféricamente selectivos, un modulador de receptores opioides kappa periféricamente selectivos, un agonista de receptores opioides kappa periféricamente selectivos, N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida y/o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos. Los síntomas están seleccionados del grupo que consiste en: frecuencia anormal de deposiciones, forma anormal de las heces, defecación anormal, secreción de moco, sensación de distensión abdominal, dolor, malestar y combinaciones de los mismos. Se contempla que dicha administración mejore el dolor y/o malestar producido por la enfermedad. En otro aspecto, dicha administración normaliza la motilidad del intestino.

En otros aspectos, moduladores de receptores opioides selectivos, moduladores de receptores opioides selectivos, moduladores de receptores opioides kappa periféricamente selectivos, agonistas de receptores opioides kappa periféricamente selectivos, N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida y/o sales farmacológicamente aceptables de los mismos son útiles para tratar diarrea. Son útiles para tratar diarrea producida por infecciones víricas (es decir, VIH, virus de Norwalk, citomegalovirus, hepatitis vírica, virus del herpes simple y rotavirus), parásitos (es decir, *Giardia lamblia* y *Cryptosporidium*), bacterias (es decir, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli*), medicaciones (es decir, antibióticos), edulcorantes artificiales (es decir, sorbitol y manitol), cirugía, radioterapia, cáncer, diabetes, hipertiroidismo y otros trastornos digestivos (es decir, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca y colitis ulcerosa). Estos son ejemplos no limitantes de las causas de diarrea, y se contempla que los compuestos tratados en el presente documento pueden ser útiles en el tratamiento de diarrea independientemente de la causa.

En otros aspectos, moduladores de receptores opioides selectivos, moduladores de receptores opioides selectivos, moduladores de receptores opioides kappa periféricamente selectivos, agonistas de receptores opioides kappa periféricamente selectivos, N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida y/o sales farmacológicamente aceptables de los mismos para la preparación de medicamentos para el tratamiento de diarrea.

Un compuesto se considera que es adecuado como un modulador de receptores opioides selectivos para su uso según la invención si muestra una afinidad por uno o más receptores opioides, preferentemente por los receptores opioides mu y kappa, más preferentemente por los receptores opioides mu o kappa, y especialmente por el receptor opioide kappa que se encuentra, determinada como valor de Cl_{50} , en el intervalo de aproximadamente 0,01 nmoles a aproximadamente 100 μ moles, en el intervalo de aproximadamente 0,05 nmoles a aproximadamente 10 μ moles, en el intervalo de aproximadamente 0,1 nmoles a aproximadamente 3 μ moles, en el intervalo de aproximadamente 0,5 nmoles a 1 μ mol, o en el intervalo nanomolar. En ciertos aspectos, la afinidad por el receptor opioide kappa, determinada como valor de Cl_{50} , es aproximadamente 0,01 nM, 0,05 nM, 0,1 nM, 0,2 nM, 0,3 nM, 0,4 nM, 0,5 nM, 0,6 nM, 0,7 nM, 0,8 nM, 0,9 nM, 1 nM, 1,2 nM, 1,5 nM, 1,7 nM, 2 nM, 3 nM, 4 nM, 5 nM, 10 nM o superior.

En toda esta divulgación, diversos aspectos de la presente invención se presentan en una forma de intervalo. Debe entenderse que la descripción en forma de intervalo es simplemente por comodidad y brevedad y debe interpretarse como una limitación inflexible al alcance de la invención. Por consiguiente, la descripción de un intervalo debe considerarse que ha desvelado específicamente todos los subintervalos posibles, además de valores numéricos individuales dentro de ese intervalo. Por ejemplo, la descripción de un intervalo tal como de 1 a 6 debe considerarse que ha desvelado específicamente subintervalos tales como de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 6, de 3 a 6 etc., además de números individuales dentro de ese intervalo, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 y 6. Esto se aplica independientemente de la anchura del intervalo.

Un compuesto es adecuado para su uso según la invención si tiene una semivida farmacéutica en el intervalo de aproximadamente 1-10 horas, en el intervalo de aproximadamente 1-8 horas, en el intervalo de aproximadamente 1-6 horas, en el intervalo de aproximadamente 1-4 horas, o en el intervalo de aproximadamente 2-3 horas.

Un compuesto se considera que es adecuado para su uso según la invención si es periféricamente selectivo, es decir, muestra escasa penetración de la barrera hematoencefálica. Un compuesto periféricamente selectivo según la invención significa un compuesto que muestra alta selectividad por el sistema nervioso periférico del paciente cuando se administra a dicho paciente. Los compuestos periféricamente selectivos muestran preferentemente poco o ningún impacto detectable sobre el sistema nervioso central del paciente tras la administración a dicho paciente a niveles de dosificación que ejercen un efecto terapéutico sobre el sistema nervioso periférico.

Un compuesto se considera que es adecuado para su uso según la invención si la relación de su afinidad por el receptor opioide kappa, determinada como valor de Cl_{50} , con respecto a su afinidad por otro subtipo de receptor opioide, determinada como valor de Cl_{50} , se encuentra en el intervalo de aproximadamente 1:100 a 1:2000, en el intervalo de aproximadamente 1:200 a 1:1500, en el intervalo de aproximadamente 1:300 a 1:1200, en el intervalo de aproximadamente 1:400 a 1:1000, o que tiene una relación de aproximadamente 1:100, 1:200, 1:300, 1:400, 1:500, 1:600, 1:700, 1:800, 1:900, 1:1000 o menos.

Un compuesto se considera que es adecuado para su uso según la invención si muestra una biodisponibilidad en un sujeto humano superior a o igual a aproximadamente el 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60% o el 70%.

En un aspecto, como se ha descrito anteriormente, el compuesto usado en los procedimientos de la invención es N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida y/o una sal farmacológicamente aceptable de la misma. También se contempla el uso de derivados farmacéuticos de la misma, tal como aquellos descritos en la publicación de patente de EE.UU. nº 20060122255.

5 Otros compuestos moduladores para su uso según la invención están seleccionados de un grupo que consiste en alvimopan (véase, por ejemplo, Am. J. Surg. 2001 Nov; 182 (5ASuppl): 27S-38S), loperamida (véase, por ejemplo, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1999 Apr; 289 (1) : 494-502), espiradolina (véase, por ejemplo, Pol. J. Pharmacol. 1994 Jan-Apr; 46 (1-2): 37-41), fedotozina (véase, por ejemplo, Expert Opin. Investig. Drugs 2001 Jan; 10(1): 97-110), pentazocina (véase, por ejemplo, Biol. Pharm. Bull. 1997 Nov; 20(11): 1193-8), enadolina (Psychopharmacology 2001 Sep; 157(2):151-62), IC1204448 (véase, por ejemplo, Br. J. Pharmacol. 1992 Aug; 106(4): 783-9), U-50488H (véase, por ejemplo, Life Sci. 2002 Mar 1; 70(15): 1727-40), FE 200665 y FE 200666 (Rivière y col., 1999 Acta. Neurobiol. Exp. 59:186; Binder y col., 2001 Anesthesiology 94: 1034-1044), TRK-820 (véase, por ejemplo, Life Sci. 1999; 65(16): 1685-94), ADL 10-0101 (véase, por ejemplo, Pain 2002 Mar; 96(1-2): 13-22), ADL 10-0116 (véase, por ejemplo, Pain 2002 Mar; 96 (1-2): 13-22), ADL 1-0398 (de Adolor Corp., EE.UU.), U 69,593 (véase, por ejemplo, J. Neurosci., 2000 Aug; 20(15):5874-5879), EMD 60400 (Chirality 6: 685-689, 1994), salvinorina A (Life Sciences 75:2615-2619, 2004), CR665 y CR666 (ambos de Cara Therapeutics Inc.).

En un aspecto de la invención, los compuestos moduladores están seleccionados del grupo que consiste en N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida, IC1204448, U-50488H, ADL 10-0101, ADL 10-0116, ADL 1-0398, FE 200665, FE 200666, EMD 60400, U 69,593, CR665, CR666, derivados, combinaciones y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Por tanto, en una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar SII-D que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida y/o una sal farmacológicamente aceptable de la misma continuamente a un sujeto que tiene SII-D. En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para tratar SII-A, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida o una sal farmacológicamente aceptable de la misma a un sujeto que tiene SII-A. En otro aspecto adicional, la invención proporciona tratar un paciente con SII-I con una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida o una sal farmacológicamente aceptable de la misma.

En otra realización, la invención engloba un procedimiento para tratar al menos un síntoma de SII-D, SII-A o SII-I que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida y/o una sal farmacológicamente aceptable de la misma continuamente. Los síntomas están seleccionados del grupo que consiste en: frecuencia anormal de deposiciones, forma anormal de las heces, defecación anormal, secreción de moco, sensación de distensión abdominal, dolor, malestar y combinaciones de los mismos. Se contempla que dicha administración mejore continuamente el dolor y/o malestar producido por la enfermedad. En otro aspecto, dicha administración normaliza la motilidad del intestino.

En una realización, la composición farmacéutica comprende clorhidrato de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida.

En otra realización, el individuo es diagnosticado con el subtipo de SII antes de la administración con la composición farmacéutica. Por ejemplo, el individuo es diagnosticado con SII-D, SII-A o SII-I antes de administrar la composición farmacéutica. En un aspecto, la composición farmacéutica no se administra a un individuo después del diagnóstico con SII-E.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, inyección o infusión intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, intracisternal, inyección subcutánea, o implante), spray de inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse en formulaciones unitarias de dosificación adecuadas apropiadas para cada vía de administración.

No se pretende que la presente invención se limite a formulaciones particulares o modos de administración particulares. En una realización, la composición se formula para administración oral, parenteral, intranasal, tópica o inyectable. Ejemplos no limitantes de administración inyectable son inyección intracavernosa, inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular e inyección intradérmica. La composición farmacéutica puede formularse para administración por vía oral en una dosificación que oscila de aproximadamente 0,1 mg - 25 mg por día. La composición farmacéutica también puede formularse para administración inyectable en una dosificación que oscila de aproximadamente 0,1 mg - 25 mg por día. En otras realizaciones, la dosificación oscila de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg por día. En realizaciones preferidas, la dosis oscila de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 2,0 mg por día.

Según todavía otras características en las realizaciones descritas, la administración se efectúa de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 veces por día. En un aspecto, la administración es dos veces al día. En otro aspecto, dicha administración se efectúa según el desarrollo de síntomas de SII en el sujeto. Por ejemplo, la administración puede ser p.r.n., o según se necesite, dependiendo de los síntomas en el sujeto.

- 5 En un aspecto, el sujeto con SII-D se administra con aproximadamente 1 mg o aproximadamente 2 mg por día. En otros aspectos, el sujeto con SII-D ha sido diagnosticado con dolor moderado o grave. En un aspecto, el dolor moderado o grave se diagnostica basándose en el auto-informe del grado de dolor.

En otro aspecto, el sujeto con SII-A se administra con aproximadamente 1 mg o aproximadamente 2 mg por día. En otros aspectos, el sujeto con SII-A ha sido diagnosticado con dolor moderado o grave.

- 10 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse en una forma de dosificación sólida o líquida. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas pueden formularse como un sólido en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos y compuestos similares. Las composiciones farmacéuticas también pueden formularse como un líquido en forma de jarabes, mezclas de inyección y similares.

- 15 La composición farmacéutica puede tomarse con o sin alimento. Si se toma sin alimento, puede tomarse antes o después de una comida.

- También están englobados por la invención kits que comprenden una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende un modulador de receptores opioides selectivos, preferentemente un modulador de receptores opioides periféricamente selectivos, más preferentemente un modulador de receptores opioides kappa periféricamente selectivos, y especialmente un agonista de receptores opioides kappa periféricamente selectivos, o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos, y un medio de instrucciones para administrar dicho compuesto a un sujeto que tiene un subtipo de SII. Por ejemplo, el subtipo puede ser SII-A, SII-D o SII-I.
- 20

- Adicionalmente englobados por la invención están kits que comprenden una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida o una sal farmacológicamente aceptable de la misma, y un medio de instrucciones para administrar dicho compuesto a un sujeto que tiene un subtipo de SII. Por ejemplo, el subtipo puede ser SII-A, SII-D o SII-I. En un aspecto, la composición farmacéutica comprende clorhidrato de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida.
- 25

- La presente invención puede entenderse más fácilmente por referencia a la siguiente descripción detallada de las realizaciones preferidas de la invención y a los ejemplos incluidos en el presente documento. Todas las patentes, solicitudes de patente, solicitudes publicadas, sitios web y otras publicaciones enumeradas en el presente documento, además de referencias citadas dentro de aquellas publicaciones, se incorporan por referencia en su totalidad. En el supuesto caso de que haya una pluralidad de definiciones para los términos en el presente documento, prevalecen aquellos en esta sección.
- 30

- Sin embargo, antes de desvelarse y describirse los presentes compuestos, composiciones y procedimientos debe entenderse que la presente invención no se limita a sales específicas, subtipos de SII específicos, síntomas específicos o procedimientos específicos, etc., ya que tales pueden, por supuesto, variar, y las numerosas modificaciones y variaciones en su interior serán evidentes para aquellos expertos en la materia. También debe entenderse que la terminología usada en el presente documento es sólo con el fin de describir realizaciones específicas y no pretende ser limitante.
- 35

40 A. Definiciones

- Como se usa en el presente documento, la forma singular “un”, “una”, “el” y “la” incluye referencias plurales, a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo, referencia a “un agente activo” o “un agente farmacológicamente activo” incluye un único agente activo, además de dos o más agentes activos diferentes en combinación, referencia a “una sal farmacológicamente aceptable” incluye una o más sales diferentes, además de una única sal, referencia a “un vehículo” incluye mezclas de dos o más vehículos, además de un único vehículo, y similares.
- 45

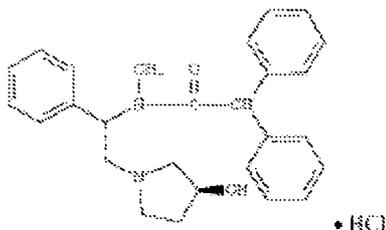
Como se usa en el presente documento, el término “sujeto”, “individuo” o “paciente”, usados indistintamente, se refieren a cualquier animal, que incluye mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado vacuno, ovejas, caballos o primates, y lo más preferentemente seres humanos. En otra realización, un sujeto es un sujeto humano. En otras realizaciones, el sujeto humano es una mujer o un hombre.

- 50 Un compuesto “periféricamente selectivo” según la invención significa preferentemente un compuesto que muestra poco, o más preferentemente, ningún impacto detectable sobre el sistema nervioso central del paciente tras la administración a dicho paciente.

Como se usa en el presente documento, el término “agente activo” se refiere a N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida, sales, solvatos, profármacos y/o derivados de la misma.

El compuesto N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida es conocido y se ha descrito, por ejemplo, en los documentos EPA-0 569 802 (patente de EE.UU. nº 5.532.226), EP-A-0 752 246 (patente de EE.UU. nº 5.776.972 y patente de EE.UU. nº 5.977.161), DE-A-198 49 650, EP-A-0 761 650 (patente de EE.UU. nº 6.060.504) y EP-A-1 073 634 (patente de EE.UU. nº 6.344.566).

- 5 La asimadolina es una sustancia activa de los opiáceos kappa de diarilacetamida. Su designación química es N-[(1S)-2-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-1-feniletíl]-N-metil-2,2-difenilacetamida, clorhidrato, y su fórmula empírica es $C_{27}H_{30}N_2O_2 \times HCl$. El peso molecular es 451,01 y la fórmula estructural es:



- 10 La asimadolina es un polvo blanco que tiene una solubilidad en agua de 11,6 g/l y una solubilidad en etanol de 5,4 g/l. La sustancia es ligeramente sensible a la humedad, pero estable al calor, oxígeno aéreo y la luz. No es higroscópica.

- 15 El término "N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida" engloba las sales, solvatos, profármacos y derivados del compuesto. Por ejemplo, incluye los derivados descritos en la publicación de patente de EE.UU. nº 20060122255. La invención también se refiere a las formas ópticamente activas (estereoisómeros), preferentemente los enantiómeros, los racematos y los diaestereómeros, y los hidratos y solvatos de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida. El término "solvatos" según la invención se considera que significa aducciones de moléculas de disolvente inerte sobre la N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos incluyen, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcoholatos. "Profármacos" se refiere a compuestos que han sido modificados por medio de grupos adicionales o que contienen grupos adicionales tales como, pero no se limitan a, grupos alquilo o acilo, azúcares o oligopéptidos que se escinden rápidamente en el organismo para dar el agente activo.

Como se usa en el presente documento, el término "biodisponibilidad" es una medida del grado de un fármaco terapéuticamente activo que alcanza la circulación sistémica y está disponible en el sitio de acción.

- 25 Como se usa en el presente documento, los términos "sales farmacéuticamente aceptables" o "derivados farmacéuticamente aceptables" de los compuestos de la presente invención engloban cualquier sal o éster que pueda prepararse fácilmente por aquellos expertos en esta materia. Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables. Sales derivadas de bases apropiadas incluyen, pero no se limitan a, sales de metal alcalino (por ejemplo, sodio), metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio y N(alquilo C_{1-4}) $_4^+$. Ejemplos de ácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftaleno-2-sulfónico y bencenosulfónico. Otros ácidos, tales como oxálico, aunque no son por sí mismos farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse en la preparación de sales útiles como productos intermedios en la obtención los compuestos de la invención y sus sales de ácido farmacéuticamente aceptables. En un aspecto de la invención, la sal farmacológicamente aceptable es clorhidrato de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida, también conocida como EMD 61753 y asimadolina.

- 40 Como se usa en el presente documento, "tratar" o "terapéutico" y términos gramaticalmente relacionados se refieren a cualquier mejora o mejora de cualquier consecuencia de la enfermedad; no se requiere la erradicación completa de la enfermedad. La mejora de síntomas de un trastorno particular se refiere a cualquier reducción de los síntomas, tanto permanente como temporal, que puede atribuirse a o asociarse a administración de la composición. En un aspecto, la administración de un compuesto de la invención mejora, previene o alivia uno o más síntomas o secuelas clínicamente observadas para trastornos clínicamente diagnosticados como se describe en el presente documento, que incluyen trastornos del intestino funcionales tales como SII y uno o más subtipos de SII, y diarrea.

- 45 Como se usa en el presente documento, los términos "administración" o "administrar" un compuesto se refiere a cualquier procedimiento adecuado de proporcionar un compuesto de la invención a un sujeto.

- 50 Como se usa en el presente documento, "normaliza la motilidad del intestino" se refiere a la capacidad de los compuestos de la invención para alterar la motilidad del intestino en el sujeto tratado de forma que la motilidad sea más próxima a la motilidad convencional o promedio que era antes del tratamiento. Por ejemplo, normalizar la motilidad del intestino en sujetos con estreñimiento implica aumentar la frecuencia de defecación y/o reducir la dureza y grumosidad de las heces, mientras que normalizar la motilidad del intestino en sujetos con diarrea implica

reducir la frecuencia de defecación y/o hacer las heces menos acuosas y blandas.

En un aspecto, la invención caracteriza procedimientos y composiciones para disminuir la motilidad intestinal. La motilidad intestinal implica distensiones y contracciones coordinadas espontáneas del estómago, intestinos, colon y recto para mover la comida por el tracto gastrointestinal durante el proceso digestivo.

5 Como se usa en el presente documento, "malestar" se refiere a una sensación incómoda no descrita como dolor.

"Estreñimiento" se usa en su sentido convencional para significar evacuación de heces poco frecuente o difícil.

"Diarrea" se usa en su sentido convencional para significar una descarga frecuente y generalmente abundante de evacuaciones sueltas o fluidas de los intestinos sin esfuerzo.

10 Por una cantidad "eficaz" o una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un fármaco o agente farmacológicamente activo se indica una cantidad no tóxica, pero suficiente, del fármaco o agente para proporcionar el efecto deseado, es decir, aliviar los síntomas asociados a uno o más subtipos de SII, como se ha explicado anteriormente, o mejorar los síntomas de diarrea. Se reconoce que la cantidad eficaz de un fármaco o agente farmacológicamente activo puede variar dependiendo de la vía de administración, el compuesto seleccionado y las especies a las que el fármaco o agente farmacológicamente activo se administra, además de la edad, peso y sexo del individuo al que se
15 administra el fármaco o agente farmacológicamente activo. También se reconoce que un experto en la materia puede determinar cantidades eficaces apropiadas teniendo en cuenta factores tales como el metabolismo, biodisponibilidad y otros factores que afectan los niveles en plasma de un fármaco o agente farmacológicamente activo tras la administración dentro de los intervalos de dosis unitarias desvelados adicionalmente en el presente documento para diferentes vías de administración.

20 Por dosificación "según se necesite", también conocido como dosificación "pro re nata" "prn" y dosificación o administración "a demanda" se indica la administración de una dosis del agente activo en un momento en el que sería deseable la supresión de los síntomas dolorosos y no dolorosos de SII, o por la cual sería deseable la supresión de diarrea.

25 Alternativamente, el agente activo se administra continuamente, tal como diariamente, múltiples veces al día (es decir, 2-4 veces por día), o en un programa más o menos frecuente. La determinación de un programa de dosificación está perfectamente dentro de las capacidades de un experto en la materia.

30 Como se usa en el presente documento, el término "semivida farmacológica" describe el tiempo requerido para que la cantidad de un fármaco u otra sustancia depositada en un organismo vivo sea metabolizada o eliminada del plasma por procesos biológicos normales. Este término también se denomina indistintamente en el presente documento "semivida".

Un "excipiente farmacéutico" comprende un material tal como un adyuvante, un vehículo, agentes de ajuste del pH y de tamponamiento, agentes de ajuste de la tonicidad, agentes humectantes, conservantes y similares.

"Farmacéuticamente aceptable" se refiere a una composición inerte no tóxica que es fisiológicamente compatible con seres humanos u otros mamíferos.

35 Por "formulación farmacéuticamente aceptable" o "composición farmacéutica" se indica una composición o formulación que permite la eficaz distribución de los compuestos de la invención en esa localización física más adecuada para su actividad deseada.

Por "administración sistémica" se indica absorción o acumulación sistémica *in vivo* de un compuesto en la corriente sanguínea seguido de distribución por todo el cuerpo.

40 B. Tratamiento de la enfermedad

La invención proporciona composiciones y procedimientos para tratar un sujeto con SII, y particularmente para tratar uno o más subtipos de SII. En una realización, el subtipo es SII-A. En otra realización, el subtipo es SII-D. En otras realizaciones, el subtipo es SII-I. En otras realizaciones más, los procedimientos son particularmente útiles para tratar SII-D y SII-A, y son útiles para tratar SII-I a un menor grado.

45 La invención proporciona además composiciones y procedimientos para tratar un sujeto con diarrea.

Los procedimientos son útiles para tratar seres humanos, y particularmente son útiles para tratar tanto mujeres como hombres.

La administración única o múltiple del agente activo puede facilitarse usando cualquier modo de administración conveniente que incluye, pero no se limita a, oral, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea e intradérmica.

50 Formulaciones a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, aquellas adecuadas para administración parenteral, por ejemplo, administración intravenosa, intraarterial, intramuscular o subcutánea, que incluye

5 formulaciones encapsuladas en micelas, liposomas o cápsulas de liberación de fármaco (agentes activos incorporados dentro de un recubrimiento biocompatible diseñado para liberación lenta); formulaciones ingeribles; formulaciones para uso tópico tal como cremas, pomadas y geles; y otras formulaciones tales como inhalantes, aerosoles y esprays. La dosificación de los compuestos de la invención variará según el grado y la gravedad de la necesidad de tratamiento, la actividad de la composición administrada, la salud general del sujeto, y otras consideraciones muy conocidas para el experto.

C. Composiciones farmacéuticas

10 Los compuestos de la invención como se describen en el presente documento pueden incorporarse en composiciones farmacéuticas adecuadas para administración. Tales composiciones normalmente comprenden el agente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. También pueden incorporarse compuestos activos complementarios en las composiciones.

15 Diversas composiciones farmacéuticas y técnicas para su preparación y uso serán conocidas para aquellos expertos en la materia en vista de la presente divulgación. Para un listado detallado de composiciones farmacológicas adecuadas y técnicas de administración asociadas puede referirse a las enseñanzas detalladas en el presente documento, que pueden complementarse adicionalmente por textos tales como Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª ed. (Lippincott, Williams & Wilkins 2003).

20 Las composiciones adecuadas y formas de dosificación incluyen comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, tapas de gel, trociscos, dispersiones, suspensiones, disoluciones, jarabes, parches transdérmicos, geles, polvos, magmas, pastillas para chupar, cremas, pastas, tiritas, lociones, discos, supositorios, esprays líquidos para administración nasal o por vía oral, polvo seco o formulaciones aerosolizadas para inhalación, composiciones y formulaciones para administración intravascular y similares. Además, aquellos expertos en la materia pueden deducir fácilmente esas formulaciones adecuadas que implican estas composiciones y formas de dosificación, que incluyen aquellas formulaciones como se describen en cualquier parte en el presente documento.

25 Materiales farmacéuticamente aceptables, composición o vehículo, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulamiento, participan en llevar o transportar el agente químico objeto de un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano, o porción del cuerpo. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros componentes de la formulación y no perjudiciales para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de alazor, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles tales como propilenglicol; polioles tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de tamponamiento tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; disolución de Ringer; alcohol etílico; disoluciones de tampón fosfato; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas. También puede estar presentes en las composiciones agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, además de agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

40 Las formulaciones terapéuticas pueden solubilizarse y administrarse por cualquier vía que pueda administrar la composición terapéutica al sitio de tratamiento en el sujeto. Vías de administración potencialmente eficaces incluyen, pero no se limitan a, oral, intravenosa, parenteral, intraperitoneal, intramuscular, intradérmica, intraorgánica, ortotópica y similares. Una formulación para inyección intravenosa comprende la composición terapéutica en una disolución de agua bacteriostática preservada, agua sin preservar estéril y/o diluida en bolsas de poli(cloruro de vinilo) o polietileno que contienen 0,9% de cloruro sódico estéril para inyección, USP. Las preparaciones terapéuticas pueden liofilizarse y guardarse como polvos estériles, preferentemente a vacío, y luego reconstituirse en agua bacteriostática (que contiene, por ejemplo, conservante de alcohol bencílico) o en agua estéril antes de la inyección.

50 Los ensayos clínicos descritos en el presente documento usaron comprimidos que contenían 0,15, 0,5 ó 1,0 mg de asimadolina y los siguientes principios inactivos: lactosa, celulosa microcristalina, hipromelosa, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, Macrogol 400, Dimeticon 100, dióxido de titanio y rojo de óxido de hierro. Se contempla el uso de otros principios inactivos.

En un aspecto, la composición es una composición de liberación sostenida.

55 Las formas de liberación sostenida se diseñan frecuentemente para mantener concentraciones de fármaco terapéuticas durante más de 12 horas. La tasa de absorción puede controlarse recubriendo las partículas de fármaco con cera u otro material insoluble en agua, incorporando el fármaco en una matriz de la que libera lentamente durante el tránsito por el tubo GI o complejando el fármaco con resinas de intercambio iónico.

Por tanto, por ejemplo, una formulación de liberación sostenida en forma de comprimido puede basarse en el uso de un polímero hidrófilo que se hincha en contacto con líquidos gastrointestinales para formar un gel, que crea una barrera que rodea el comprimido. La barrera limita los intercambios físicos entre el interior del comprimido y el medio de alrededor. Como consecuencia, la intrusión de agua hacia la matriz de comprimido y la difusión de fármaco se ralentizan, permitiendo una liberación lenta controlada del fármaco.

Diversos tipos de polímeros pueden usarse como matriz para la liberación sostenida de fármacos, tales como poli(cloruro de vinilo), polietileno-poliamidas, etilcelulosa, silicona, poli(metacrilato de hidroxietilo), otros co-polímeros acrílicos y copolímeros de poli(acetato de vinilo)-poli(cloruro de vinilo).

Por tanto, una formulación de liberación sostenida para la administración de los moduladores opioides de la presente invención proporciona liberación durante un periodo que oscila de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 24 horas, preferentemente de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 24 horas y, por tanto, para liberación durante un periodo de al menos 4 horas, al menos 5 horas, al menos 6 horas, al menos 7 horas, al menos 8 horas, al menos 9 horas, al menos 10 horas, al menos 11 horas, al menos 12 horas, al menos 13 horas, al menos 14 horas, al menos 15 horas, al menos 16 horas, al menos 17 horas, al menos 18 horas, al menos 19 horas, al menos 20 horas, al menos 21 horas, al menos 22 horas, al menos 23 horas o al menos 24 horas. Alternativamente, una formulación de liberación sostenida tal proporciona la liberación de los moduladores opioides durante un periodo superior a 24 horas y hasta 48 horas.

D. Dosificación y administración

La concentración del agente activo en cualquiera de las formas de dosificación y composiciones anteriormente mencionadas puede variar mucho, y dependerá de una variedad de factores que incluyen el tipo de composición o forma de dosificación, el modo de administración correspondiente, la naturaleza y actividad del agente activo específico y el perfil de liberación del fármaco previsto. Formas de dosificación preferidas contienen una dosis unitaria de agente activo, es decir, una dosis única terapéuticamente eficaz. Para cremas, pomadas, etc., una "dosis unitaria" requiere una concentración de agente activo que proporciona una dosis unitaria en una cantidad de formulación especificada que va a aplicarse. La dosis unitaria de cualquier agente activo particular dependerá, por supuesto, del agente activo y del modo de administración.

Para los agentes activos de la presente invención, la dosis unitaria para administración oral, transmucosa, tópica, transdérmica y parenteral estará en el intervalo de aproximadamente 1 ng a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 5 ng a aproximadamente 950 mg, aproximadamente 10 ng a aproximadamente 900 mg, aproximadamente 20 ng a aproximadamente 800 mg, aproximadamente 30 ng a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 40 ng a aproximadamente 700 mg, aproximadamente 50 ng a aproximadamente 650 mg, aproximadamente 100 ng a aproximadamente 600 mg, aproximadamente 200 ng a aproximadamente 550 mg, aproximadamente 250 ng a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 400 ng a aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 ng a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 1 µg a aproximadamente 350 mg, aproximadamente 5 µg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 10 µg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 20 µg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 40 µg a aproximadamente 175 mg, aproximadamente 50 µg a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 75 µg a aproximadamente 125 mg, aproximadamente 100 µg a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 µg a aproximadamente 75 mg, aproximadamente 300 µg a aproximadamente 50 mg, aproximadamente 400 µg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 mg, aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 5 mg, o aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 2 mg.

En un aspecto, la composición farmacéutica se formula para administrarse por vía oral, una o dos veces al día, en un intervalo de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 2 mg.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo particular administrado a un individuo dado dependerá, por supuesto, de varios factores, que incluyen la concentración del agente activo específico, composición o forma de dosificación, el modo de administración seleccionado, la edad y condición general del individuo que está tratándose, el sexo del individuo, la gravedad de la afección del individuo y otros factores conocidos para el médico prescriptor.

En un aspecto, la dosificación es a corto plazo, mientras que en otros aspectos la dosificación es a largo plazo. Por "corto plazo" se indica que el agente activo se administra al paciente durante un periodo de tiempo definido, normalmente medido en días o semanas. Por ejemplo, el agente activo puede administrarse durante la duración de los síntomas para el tratamiento de diarrea. En otro ejemplo, el agente activo puede administrarse durante un plazo de 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 días, o 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 o más semanas. Por "largo plazo" se indica que el agente activo se administra al paciente durante un periodo de tiempo indefinido. En un ejemplo, el agente activo se administra a un paciente con SII-A, SII-D o SII-I para tratar la enfermedad, y continúa administrándose incluso después de mejorar uno o más síntomas.

Una cantidad terapéuticamente eficaz según la presente invención puede incluir una cantidad eficaz para mostrar una reducción en la frecuencia o intensidad de al menos un síntoma asociado a la enfermedad. Por ejemplo, en un

paciente con SII, una cantidad eficaz de los agentes activos de la presente invención puede ser una cantidad eficaz en reducir dolor y/o malestar abdominal. Otro ejemplo de una cantidad eficaz de los agentes activos de la presente invención para tratar un paciente con diarrea sería una cantidad eficaz para reducir la aparición o frecuencia de deposiciones sueltas en el paciente con diarrea, tal como en un paciente con SII-A, SII-D, SII-I o diarrea sin relacionar con SII, o una cantidad para normalizar la motilidad del intestino.

Los anteriores enfoques terapéuticos pueden combinarse con una cualquiera de una amplia variedad de pautas terapéuticas para el tratamiento de SII o diarrea. En una realización, por ejemplo, la asimadolina se administra conjuntamente con asesoramiento en el tratamiento de estrés y/o dieta y cambios del estilo de vida. En otros aspectos, la asimadolina se administra conjuntamente con la administración de suplementos de fibra, anti-diarréicos, laxantes, agentes anticolinérgicos, antidepressivos, alosetron, tegaserod y/o combinaciones de los mismos. Adicionalmente se contempla que la asimadolina pueda co-formularse con suplementos de fibra, anti-diarréicos, laxantes, agentes anticolinérgicos, antidepressivos, alosetron, tegaserod y/o combinaciones de los mismos.

E. Kits

En una realización se proporciona un kit envasado que contiene la formulación farmacéutica que va a administrarse, es decir, una formulación farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un modulador de receptores opioides selectivos, un modulador de receptores opioides periféricamente selectivos, un modulador de receptores opioides kappa periféricamente selectivos, un agonista de receptores opioides kappa periféricamente selectivos, N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida y/o una de sus sales farmacológicamente aceptables, un recipiente, preferentemente cerrado, para contener la formulación durante el almacenamiento y antes del uso, e instrucciones para llevar a cabo la administración del fármaco de un modo eficaz para tratar SII o diarrea. Si el fármaco se usa para diarrea, las instrucciones pueden ser específicas para tratar uno o más subtipos de SII. Las instrucciones serán normalmente instrucciones escritas en un prospecto y/o en una etiqueta. Dependiendo del tipo de formulación y el modo de administración previsto, el kit también puede incluir un dispositivo para administrar la formulación. Las formulaciones pueden ser cualquier formulación adecuada como se describe en el presente documento. Por ejemplo, las formulaciones pueden ser una forma de dosificación oral que contiene una dosificación unitaria de la sal seleccionada de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida.

El kit puede contener múltiples formulaciones de dosificaciones diferentes o iguales del mismo agente. El kit también puede contener múltiples formulaciones de diferentes agentes activos. El kit puede contener formulaciones adecuadas para uso secuencial, separado y/o simultáneo en el tratamiento de SII.

Las partes del kit pueden mantenerse independientemente en uno o más recipientes, tales como botellas, jeringuillas, placas, pocillos, envases alveolados o cualquier otro tipo de envase farmacéutico.

Las instrucciones, tanto como prospectos como etiquetas, que indican cantidades de los componentes que van a administrarse, pautas para la administración y/o pautas para mezclar los componentes también pueden incluirse en el kit. Las instrucciones también pueden indicar efectos adversos típicos y contraindicaciones, con instrucciones para interrumpir la administración si se producen efectos secundarios particulares. Los sistemas afectados con el tratamiento usando asimadolina pueden incluir musculoesquelético, sistema nervioso central y periférico, psiquiátrico, gastrointestinal, genitourinario, respiratorio, y el cuerpo entero. Los efectos adversos pueden incluir estreñimiento, diarrea, cefalea, náuseas, sinusitis, dolor abdominal y mareo.

F. Peticiones al seguro

En general, la tramitación de una petición al seguro para que cubra un tratamiento médico dado o terapia con fármaco implica la notificación de la compañía del seguro, o cualquier otra entidad, que ha concedido la póliza de seguro contra la que se presenta la petición de que se realizará el tratamiento médico o terapia con fármaco. Entonces, una determinación es en cuanto a si el tratamiento médico o terapia con fármaco que se realizará está cubierto o no bajo los términos de la póliza. Si está cubierto, entonces se tramita la petición, que puede incluir el pago, reembolso o aplicación de una franquicia.

La presente invención engloba un procedimiento para tramitar una petición al seguro de acuerdo con una póliza de seguro para un modulador de receptores opioides selectivos, preferentemente un modulador de receptores opioides periféricamente selectivos, más preferentemente un modulador de receptores opioides kappa periféricamente selectivos, y especialmente un agonista de receptores opioides kappa periféricamente selectivos, o una de sus sales farmacológicamente aceptables usadas en el tratamiento de SII y, más particularmente, en el tratamiento de un subtipo de SII. Este procedimiento comprende: 1) recibir la notificación de que se realizará el tratamiento usando dicho modulador de receptores opioides selectivos, un modulador de receptores opioides periféricamente selectivos, un modulador de receptores opioides kappa periféricamente selectivos, un agonista de receptores opioides kappa periféricamente selectivos, N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida, y/o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos o notificación de una prescripción; 2) determinar si dicho tratamiento usando dicho modulador de receptores opioides selectivos, modulador de receptores opioides periféricamente selectivos, modulador de receptores opioides kappa periféricamente selectivos, agonista de receptores opioides

kappa periféricamente selectivos, N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida y/o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos está cubierto por dicha póliza de seguro; y 3) tramitar dicha petición para el tratamiento de SII usando dicho modulador de receptores opioides selectivos, un modulador de receptores opioides periféricamente selectivos, un modulador de receptores opioides kappa periféricamente selectivos, un agonista de receptores opioides kappa periféricamente selectivos, N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida y/o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos, que incluye el pago, reembolso o aplicación de una franquicia. Este procedimiento engloba la tramitación de las reivindicaciones para usar asimadolina para el tratamiento de SII-A, SII-D y SII-I.

Los siguientes ejemplos no pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones a la invención, sino que más bien pretenden ser a modo de ejemplo de ciertas realizaciones. Está previsto que cualquier variación en los procedimientos ejemplificados que se le ocurra al experto pretendan estar dentro del alcance de la presente invención. Se aprecia que ciertas características de la invención que son, por claridad, descritas en el contexto de realizaciones separadas también puedan proporcionarse en combinación en una única realización. A la inversa, diversas características de la invención que se describen, por brevedad, en el contexto de una única realización también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

Ejemplos

Ejemplo 1

La administración a demanda de asimadolina es útil para tratar SII-A

Se realizó un estudio controlado por placebo, de doble ciego, de grupos paralelos aleatorizado que evaluó los efectos de una dosis flexible de asimadolina (0,5 mg p.r.n. hasta 1,0 mg cuatro veces al día durante cuatro semanas) o placebo de aspecto idéntico sobre la mejora del dolor y síntomas gastrointestinales en los participantes con SII.

Población del estudio

Se reclutaron un total de 155 pacientes con SII. Los criterios de inclusión incluyeron mujeres no lactantes ni embarazadas entre las edades de 18 y 65; diagnóstico de SII por criterios de Roma II; ausencia de síntomas alarmantes; procedimiento aceptable de anticoncepción; y dolor o malestar abdominal de al menos 40 mm en una escala analógica visual (EAV) de 100 mm durante al menos 4 de los 14 días en el periodo de preinclusión, pero no superior a 60 mm en la EAV en más de 10 días del periodo de preinclusión de 14 días. Los criterios de exclusión incluyeron hipersensibilidad a asimadolina o agonistas opioides; alcohólicos o toxicómanos, cirugía gastrointestinal previa (excepto colecistectomía, apendectomía o histerectomía); condiciones estructurales o metabólicas que afectan el aparato digestivo; valores de laboratorio anormales clínicamente significativos en la visita de cribado; incapacidad de retirar medicaciones que alteran el tránsito gastrointestinal, que inhiben CYP 3A4 y 2D6, benzodiazepinas o cualquier analgésico.

De los 155 sujetos iniciales, 30 suspendieron el cribado, 13 suspendieron la aleatorización, 9 retiraron el consentimiento, 3 tuvieron una enfermedad concomitante, 2 perdieron el seguimiento y 1 se retiró después de la aleatorización. 97 sujetos completaron el estudio.

El protocolo fue aprobado por el IRB y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes antes de enrolarse en el estudio.

Protocolo del estudio

En la visita de cribado se obtuvieron una entrevista, examen físico, ECG, pruebas de laboratorio estándar, cuestionario de enfermedad del intestino [BDQ (Hahn y col., (1998) Dig. Dis. Sci. 43, 27145-2718)], escala de ansiedad y depresión en hospital [HADS (Zigmond & Snaith (1983) Acta Psychiatr Scand., 67(6), 361-70)] y cuestionario de la calidad de vida [IBS QoL (Patrick y col., (1998) Dig Dis Sci., 43, 400-11)] y los pacientes recibieron los diarios para registrar diariamente el dolor y otros síntomas de SII. Después de un periodo de preinclusión de 2 semanas para establecer síntomas al nivel de referencia, los pacientes que cumplieron todos los criterios de entrada se aleatorizaron y recibieron la medicación en estudio o placebo durante el periodo de tratamiento de cuatro semanas de doble ciego. Se ocultó la asignación de tratamiento. Los participantes volvieron al centro del estudio después de dos semanas de tratamiento y se sometieron a ECG y pruebas de laboratorio clínico estándar. Los pacientes volvieron después de cuatro semanas de tratamiento y se sometieron a ECG, pruebas de laboratorio clínico estándar, rellenaron los cuestionarios BDQ, HADS e IBS QoL y se recogieron los diarios que registran el dolor y la función intestinal.

Durante el periodo de tratamiento de doble ciego, a los pacientes se les informó que rellenaran la valoración de gravedad de dolor en la EAV en el diario siempre que sintieran dolor de intensidad al menos moderada la primera vez durante un día, antes de tomar la primera dosis de medicación en estudio para ese día. Dos horas después de la ingesta de la medicación, la EAV para la gravedad de dolor se valoró de nuevo. Si el dolor se controló adecuadamente para el resto del día, esto se registró en el diario. Si el dolor no se controló adecuadamente, se permitió que los pacientes se volvieran a medicar (0,5 mg - 1,0 mg), pero no antes de cuatro horas después de la

dosis previa. Se permitió que los pacientes tomaran hasta dos comprimidos de una vez, hasta cuatro veces al día.

También se recogieron la frecuencia de defecación, consistencia [escala de la forma de las heces de Bristol (Heaton y col., (1991) Gut, 32(1), 73-9)], facilidad diaria de defecación [escala adjetiva de 7 puntos (Coulie y col., (2000) Gastroenterology, 119, 41-50)] y alivio diario adecuado (Camilleri y col., (2000) Lancet, 355, 1035-40) de dolor y malestar por SII (un criterio de valoración global binario).

Monitorización de la seguridad

Los efectos adversos se monitorizaron en el sitio del estudio diariamente, y a los pacientes se les dieron los números de teléfono para contactar con los investigadores del estudio para informar de cualquier efecto secundario. Se tuvo una visita de seguimiento 2 semanas después del final del periodo de tratamiento de doble ciego para seguir cualquier anomalía observada en las visitas previas y para someter a examen físico y repetir BDQ.

Análisis de datos

El criterio de valoración primario para el análisis fue la reducción promedio en la gravedad del dolor 2 horas después de la primera dosis en cada día que el participante experimentó al menos dolor moderado. En esencia, se registró el cambio en la intensidad del dolor antes y dos horas después de la primera dosis en cada día con al menos 30 mm en la EAV. Para cada uno de estos días, la reducción del dolor de la primer dosis se calculó: diferencia de la intensidad del dolor (DID) = dolor_{2h} - dolor_{0h}. La reducción del dolor promedio en estos días se calculó: primero sumando toda la DID durante el periodo de tratamiento y dividiendo este resultado entre el número de días con dolor cuando se usó medicación. Los criterios de valoración secundarios fueron el dolor máximo durante cada día (EAV de cinco puntos), frecuencia diaria de defecaciones (número), consistencia diaria de las defecaciones (escala de heces de Bristol), facilidad diaria de defecación (escala adjetiva de 7 puntos), alivio diario adecuado de dolor y malestar por SII (criterio de valoración global, analizado tanto como una proporción de días continuos por sujeto como una respuesta nominal discreta, >50% de días con alivio adecuado), y también se evaluaron BDQ, HADS y la calidad de vida con síndrome del intestino irritable (IBS-QoL) al principio y al final del estudio.

Análisis estadístico

Los efectos del tratamiento sobre los criterios de valoración primarios y secundarios se evaluaron usando un análisis de covarianza (ANCOVA) que incorpora covariables relevantes (por ejemplo, edad, puntuación de EAV de la gravedad del dolor del nivel de referencia, proporción de días con dolor y puntuación de ansiedad de HAD del nivel de referencia para el análisis de diferencias de la intensidad del dolor). Los análisis secundarios también se examinaron incorporando el subtipo de SII de la función intestinal predominante como una covariable junto con un tratamiento por el término de interacción del subtipo en el modelo de ANCOVA. Para el análisis primario, los criterios de valoración en un paradigma por intención de tratar (ITT) se siguieron imputando valores ausentes a un criterio de valoración usando el valor medio global correspondiente (sujetos con valores no ausentes). Se hizo un consiguiente ajuste en los grados de error de libertad para el modelo de ANCOVA restando un grado de libertad de cada valor ausente imputado con el fin de obtener una varianza del error residual apropiada para probar efectos del tratamiento. Como se indica, los valores resumen se informan como la mediana (IQR) o la media (±EE).

RESULTADOS

Síntomas del nivel de referencia y demografía

Sesenta sujetos se aleatorizaron a tratamiento disponible con asimadolina, y cuarenta sujetos se aleatorizaron a placebo como se muestra en la Tabla 1A.

Tabla 1A. Demografía de los participantes

	Global (n=100)	Asimadolina (n=60)	Placebo (n=40)
Edad (a) (media ± EE)	38 ± 1 intervalo 18-67	39 ± 2 intervalo 18-67	36 ± 2 intervalo 18-66
Subtipo de SII †			
Con estreñimiento predominante	27(27%)	14(24%)	13(32%)
Con diarrea predominante	33(33%)	22(37%)	11(28%)
Ritmo intestinal alternante	39(39%)	23(39%)	16(40%)
† No pudo clasificarse un sujeto.			

Las Tablas 1A y 1B resumen características de los sujetos que entran en la parte activa de cuatro semanas del

- 5 ensayo. El grupo de tratamiento y el grupo de placebo fueron comparables para puntuaciones de edad, subtipo de SII, síntomas gastrointestinales, ansiedad y depresión, y puntuaciones de calidad de vida relacionadas con SII. Basándose en la caracterización de BDQ del nivel de referencia de síntomas y la historia del paciente, hubo 39 con ritmos intestinales alternantes, 27 con estreñimiento predominante y 33 con diarrea predominante (no pudo clasificarse un sujeto); se aleatorizaron aproximadamente igualmente a los diferentes tratamientos, excepto que se aleatorizaron algunos más SII-D a asimadolina con respecto a placebo.

Tabla 1B. Síntomas del nivel de referencia (mediana e IQR o media \pm EEM)

	Global	Asimadolina	Placebo
Frecuencia de defecaciones	1,68 \pm 0,11	1,66 \pm 0,13	1,70 \pm 0,20
Consistencia de las heces	3,92 \pm 0,12	4,06 \pm 0,15	3,71 \pm 0,20
Ansiedad por HAD	5,1 \pm 0,3	4,7 \pm 0,3	5,8 \pm 0,4
Depresión por HAD	2,0 \pm 0,2	2,0 \pm 0,3	2,0 \pm 0,3
Puntuación IBS QoL (media, EE)	25,8 \pm 1,3	25,96 \pm 1,8	25,54 \pm 1,9
Dolor (EAV 100 mm)	37,2 (27,1-49,5)	37,2 (29,6-51,5)	37,7 (23,8-44,6)
Meteorismo (EAV 100 mm)	35,3 (26,1-49,1)	34,8 (27,2-49,7)	40,7 (22,8-47,5)
Flatulencia (EAV 100 mm)	31,0 (21,7-45,7)	31,8 (25,2-43,4)	28,6 (17,9-47,2)
Necesidad imperiosa de defecar (EAV 100 mm)	25,1 (15,0-38,4)	26,1 (16,2-40,4)	22,2 (14,0-38,2)
Gravedad del episodio de dolor más intenso del día (0-4)	1,6 (1,3-2,0)	1,6 (1,4-2,0)	1,6 (1,0-2,0)

Ingesta del tratamiento durante el ensayo de 4 semanas

- 10 La mediana global del número de comprimidos de asimadolina o placebo usado durante el periodo de tratamiento fue 14,5 (IQR = 8,0 a 24,5): mediana del placebo 13,5 (IQR = 9,5 a 19,5), mediana de asimadolina 16,5 (IQR = 8,0 a 25,5). El número de comprimidos usado por día con dolor fue 1,62 (1,18-1,83) para asimadolina y 1,43 (1,08-1,88) para el grupo de placebo.

Efecto de la medicación en estudio a demanda sobre el dolor abdominal en subgrupos de SII según el ritmo intestinal predominante

- 15 Se detectó un tratamiento significativo por interacción de subtipo ($p=0,004$) para delta de puntuaciones de intensidad de dolor. Hubo grandes deltas en la puntuación de dolor para sujetos con SII-A asignados al tratamiento con asimadolina con respecto a placebo. Las comparaciones por pares (sin ajustar) indicaron diferencias significativas en SII-A ($p=0,003$), confirmando que la asimadolina fue significativamente mejor que el placebo en alternadores
- 20 (véase la Tabla 2a, b y c y FIG. 1A). No se detectó ningún tratamiento por los efectos de la interacción de subtipos de SII para la proporción de días con alivio adecuado (véase la FIG. 1 B), aunque los sujetos con SII-E tuvieron proporciones sustancialmente más pequeñas con alivio adecuado que los otros dos subtipos (es decir, se detectó un efecto principal global de subtipo, $p=0,001$). Por tanto, el fármaco parece ser más eficaz en el alivio de síntomas en SII-A.

- 25 La función intestinal en los diferentes subtipos se analizó después de corregir un cambio de placebo del nivel de referencia, y se muestra como FIG. 2. El cambio en las defecaciones por día se representa contra el tiempo en semanas. Hubo un aumento en las defecaciones por día para tanto SII-C como SII-A, y una disminución en SII-D, que indica que la asimadolina estaba normalizando la función intestinal en los diversos subtipos de SII.

Tabla 2

A. La función intestinal al nivel de referencia basada en función intestinal predominante por cuestionario						
	SII-E		SII-D		SII-A	
Edad (media ± EE)	36,9 ± 1,9		39,3 ± 2,5		37,2 ± 2,0	
Nº medio de defecaciones diarias	1,3 ± 0,2		2,1 ± 0,2		1,6 ± 0,2	
Forma media de las heces	3,3 ± 0,3		4,6 ± 0,2		3,8 ± 0,2	
Facilidad media de defecación	4,1 ± 0,1		4,7 ± 0,1		4,3 ± 0,1	
Proporción media de defecaciones con evacuación completa	0,31 ± 0,05		0,60 ± 0,05		0,40 ± 0,05	
B. Cambio en la función intestinal en el tratamiento en comparación con el nivel de referencia basado en la función intestinal predominante						
	SII-E		SII-D		SII-A	
	Asimadolina	Placebo	Asimadolina	Placebo	Asimadolina	Placebo
Δ de nº medio de heces	-0,1 ± 0,1	-0,2 ± 0,2	-0,3 ± 0,1	-0,1 ± 0,1	0,0 ± 0,1	-0,3 ± 0,15
Δ de la forma media de las heces	0,0 ± 0,2	0,3 ± 0,2	-0,1 ± 0,2	0,0 ± 0,2	0,2 ± 0,2	0,0 ± 0,2
Δ de la facilidad media de defecación	-0,1 ± 0,1	-0,1 ± 0,1	-0,1 ± 0,1	0,0 ± 0,1	0,0 ± 0,1	0,0 ± 0,1
C. Síntomas durante el tratamiento en subgrupos de SII por ritmo intestinal predominante (media ± EE)						
	SII-E		SII-D		SII-A	
	Asimadolina	Placebo	Asimadolina	Placebo	Asimadolina	Placebo
Número	14	13	22	11	23	16
Intensidad del dolor (mm)	23,8 ± 4,0	20,9 ± 3,9	25,0 ± 2,9	37,5 ± 6,5	37,8 ± 3,7*	22,0 ± 3,0*
Proporción de días con alivio adecuado de los síntomas	0,11 ± 0,07	0,18 ± 0,07	0,45 ± 0,08	0,50 ± 0,11	0,46 ± 0,08	0,37 ± 0,10
* Sin ajustar p=0,003						

Respuesta de ansiedad y depresión

La puntuación de ansiedad se afectó modestamente por el tratamiento con asimadolina ($p=0,053$), pero las diferencias numéricas son pequeñas (véase la Tabla 1B).

Acontecimientos adversos

- 5 No hubo acontecimientos adversos clínicos o de laboratorio graves. Los acontecimientos adversos informados más de tres veces se agruparon en las categorías mostradas en la Tabla 3 y fueron similares en cada uno grupo, excepto el gran número de acontecimientos gastrointestinales informados en el grupo de placebo.

Tabla 3. Acontecimientos adversos (%)

	Asimadolina	Placebo
Musculoesquelético	6,67	5,00
Sistema nervioso central y periférico	48,33	50,00
Psiquiátrico	15,00	12,50
Gastrointestinal	16,67	30,00
Genitourinario	1,67	5,00
Respiratorio	33,33	37,50
Cuerpo entero	15,00	5,00

- 10 En este estudio se observó un efecto sobre SII-A cuando los pacientes se analizaron por subtipo. El análisis mostró mayor cambio en la puntuación de dolor con asimadolina frente a placebo en pacientes con SII con función intestinal alternante. La asimadolina fue bien tolerada, sin observarse efectos adversos significativos.

Ejemplo 2La administración de dosis fija de asimadolina es eficaz para tratar SII-D y SII-A

- 15 Se realizó un estudio controlado por placebo de búsqueda de dosis aleatorizado de 12 semanas que evaluó los efectos de una dosis fija de asimadolina (0,15 mg, 0,5 mg o 1,0 mg dos veces al día) o placebo de aspecto idéntico sobre la mejora del dolor y síntomas gastrointestinales en participantes con SII.

Población y protocolo del estudio

- 20 Se reclutaron pacientes con SII con diarrea predominante (SII-D), con estreñimiento predominante (SII-E) y alternante (SII-A) de 120 sitios en los Estados Unidos. Los pacientes se sometieron a un periodo de cribado de dos semanas para garantizar síntomas adecuados y el cumplimiento del sistema de recogida de datos del sistema de respuesta de voz interactiva (IVRS), seguido de doce semanas de tratamiento y un periodo de seguimiento de cuatro semanas. Los pacientes recibieron placebo de aspecto idéntico, 0,15 mg, 0,5 mg o 1,0 mg de comprimidos de asimadolina dos veces al día durante el periodo de tratamiento de 12 semanas. Durante el cribado, los pacientes de tratamiento y de seguimiento entraron los datos cada día en el IVRS.

- 25 El criterio de valoración primario fue el número de meses que un paciente era un paciente que respondió al tratamiento para alivio adecuado, en el que la medida primaria era la pregunta, "En los últimos 7 días, ¿ha tenido alivio adecuado de su dolor o malestar por SII?" Esta medida se preguntó una vez cada 7 días y un paciente que respondió al tratamiento mensualmente respondió "sí" al menos 3 semanas por mes. También se recogieron numerosos criterios de valoración secundarios, dolor o malestar abdominal, frecuencia de deposiciones, necesidad imperiosa de defecar, meteorismo, consistencia de las heces, alivio adecuado de los síntomas de SII y esfuerzo.
- 30 Adicionalmente se recogieron los acontecimientos clínicos adversos, datos de pruebas de laboratorio y electrocardiogramas (ECG).

Síntomas del nivel de referencia y demografía

- 35 Se aleatorizaron un total de 596 sujetos. Aproximadamente el 33% de los sujetos se caracterizaron por criterios eventualmente definidos como SII-D, 37% de SII-E y 31% de SII-A. 445 sujetos se aleatorizaron a tratamiento de búsqueda de dosis con asimadolina, y 151 sujetos se aleatorizaron a placebo. 451 sujetos completaron la parte activa de doce semanas del ensayo, además del periodo de seguimiento de cuatro semanas. De aquellos que completaron el ensayo, 344 sujetos se aleatorizaron a diferentes dosis de asimadolina, y 107 sujetos se aleatorizaron a placebo. Las características demográficas de los sujetos que completaron el ensayo entero se

muestran en la Tabla 4A.

Tabla 4A. Demografía de los participantes

	Placebo	Asimadolina		
		0,15 mg	0,5 mg	1,0 mg
Edad	48,3	46,6	47,3	49,8
Mujer	78,9%	79,5%	85,1%	75,4%
Raza				
Blanca	85,7%	87 %	73,6%	90,8%
Negra	8,2%	10,3%	17,6%	7%
Subtipo de SII				
SII-D	36,7%	30,8%	27,7%	33,8%
SII-A	22,4%	33,6%	31,1%	38,0%
SII-E	40,8%	34,9%	39,9%	30,3%

Las Tablas 4A y 4B resumen las características de los sujetos que completaron la parte activa de doce semanas del ensayo. Los tres grupos de tratamiento y el grupo de placebo fueron generalmente comparables para edad, sexo, subtipo de SII, puntuaciones de dolor, además de frecuencia, consistencia y necesidad imperiosa de defecar. Basándose en la caracterización de BDQ del nivel de referencia de síntomas y la historia del paciente hubo 142 con ritmos intestinales alternantes, 164 con estreñimiento predominante y 145 con diarrea predominante. Los sujetos se aleatorizaron aproximadamente igualmente a los diferentes tratamientos, excepto que se aleatorizaron algunos más SII-A a diferentes dosis de asimadolina con respecto a placebo.

5

10

Tabla 4B. Síntomas de referencia

Síntoma	Placebo	Asimadolina		
		0,15 mg	0,5 mg	1,0 mg
Dolor				
D-SII	2,112	2,061	2,054	2,008
A-SII	2,077	2,142	2,209	2,161
E-SII	2,051	2,237	2,118	1,997
Frecuencia				
D-SII	3,6	3,8	3,9	2,9
A-SII	2,0	1,8	1,8	2,2
E-SII	0,9	0,9	1,0	1,1
Consistencia				
D-SII	5,2	5,1	5,1	5,1
A-SII	3,8	4,2	3,9	4,3
E-SII	2,6	2,6	3,1	3,0
Necesidad imperiosa de defecar (% días)				
D-SII	81,0	81,4	79,8	80,8
A-SII	63,4	63,7	65,2	67,3
E-SII	45,0	50,0	49,8	50,0

RESULTADOS

Resumen

De los 596 sujetos que se aleatorizaron, 344 informaron puntuaciones de dolor del nivel de referencia de 2,0 o superior. La puntuación de dolor fue una puntuación auto-informada en una escala de 0-3 en la que 0 = sin dolor, 1 = dolor leve, 2 = dolor moderado y 3 = dolor grave. Los sujetos que tuvieron puntuaciones de 2,0 o superiores se clasificaron como que tenían dolor moderado o grave. De los 344 sujetos con dolor moderado o grave, 104 se clasificaron como que tenían SII-D, 114 SII-A y 126 SII-E.

En los sujetos con dolor moderado o grave se observó una mejora del 17% (23% frente al 40%) en porcentaje del número de meses con alivio adecuado con tanto 0,5 mg ($p=0,006$) como 1,0 mg ($p=0,005$) de niveles de dosis. La evaluación de sujetos por subtipo de SII revelaron un beneficio en los sujetos con SII-D y SII-A (véase la FIG. 3A a 3B). En sujetos con SII-D, un aumento significativo en el porcentaje de meses con alivio adecuado se observó con 0,5 mg con respecto a placebo (20% frente al 47%, $p=0,011$) y en SII-A con 1,0 mg de dosificación con respecto a placebo (27% frente al 50%, $p=0,022$). En sujetos con SII-D, la mejora significativa en la necesidad imperiosa de defecar, alivio adecuado de los síntomas de SII, frecuencia de deposiciones, meteorismo y dolor diario se observó con la dosis de 0,5 mg. La mejora significativa en el dolor se observó la semana 3 y persistió durante las 12 semanas de tratamiento. El beneficio se observó tanto en pacientes femeninos como masculinos. No se observó beneficio en el dolor en sujetos con SII-E.

Efecto del tratamiento con asimadolina con dosis fija sobre el dolor o malestar abdominal en subgrupos de SII según el ritmo intestinal predominante

En sujetos con SII-D con dolor moderado o grave, un aumento estadísticamente significativo en la proporción de meses con alivio adecuado se observó con 0,5 mg de asimadolina con respecto a placebo (20% frente al 47%, $p=0,011$; véase la FIG. 3B). Esta mejora se comparó favorablemente con los resultados de los dos ensayos de fase III de LOTRONEX™ (alosetron) (véase la FIG. 4). Lotronex I se refiere a los datos informados en Camilleri, y col., Lanicet 2000, 355(9209):1035-1040; Lotronex II se refiere a los datos informados en Camilleri, y col., Arch. Intern. Med. 2001, 161(14):1733-1740.

El efecto estadísticamente significativo del tratamiento con 0,5 mg de asimadolina con respecto a placebo se observó durante la mayoría de las 12 semanas del ensayo, empezando en la semana 2 (véase la FIG. 5A). Además, el tratamiento con 0,5 mg de asimadolina produjo una mejora más rápida y más significativa del dolor o malestar por SII en sujetos con SII-D durante el ensayo de 12 semanas que el tratamiento de sujetos similares con LOTRONEX™ (alosetron), como se informa en Camilleri, y col., Arch., Intern. Med. 2001, 161(14):1733-1740 (FIG. 5B).

Y, lo que es más importante, el tratamiento con 0,5 mg de asimadolina produjo resultados altamente similares en sujetos con SII-D femeninos y masculinos (véase la FIG. 6A). Este resultado es significativo debido a que actualmente no se ha autorizado ningún fármaco para tratar SII-D en pacientes masculinos.

El número de días sin dolor mostró una mejora en la semana 1, que fue significativa de las semanas 2-12 (véase la FIG. 6B). La temprana eficacia indica que la asimadolina puede ser útil para tratamiento tanto a corto plazo como a largo plazo. Se observó una mejora en el porcentaje de días sin dolor para 0,15, 0,5 y 1,0 mg de asimadolina (véase la FIG. 6C). A 0,5 mg hubo una mejora de ~30% en el porcentaje de días sin dolor con respecto a placebo. Esto es mucho mayor que el 10% de mejora en el porcentaje de días sin dolor observado con LOTRONEX™, como se informa en Bardhan y col., Aliment Pharmacol Ther 2000; 14:23-34.

Se observó una mejora estadísticamente significativa en las puntuaciones de dolor cada semana (empezando en la semana 3) y cada mes en sujetos con SII-D que recibieron 0,5 mg de asimadolina (véanse las FIGS. 8A y B). Similarmente, se observó una mejora estadísticamente significativa en las puntuaciones de dolor cada mes y en seis de las doce semanas del ensayo en sujetos con SII-D que recibieron 1,0 mg de asimadolina (véanse las FIGS. 8A y B). Según estos resultados, se observó un aumento estadísticamente significativo en el porcentaje de pacientes que responden al tratamiento mensualmente con SII-D tratados con 0,5 mg de asimadolina en los tres meses de tratamiento (20% frente al 48%, $p=0,045$ en el mes 1 y 18% frente al 52%, $p=0,010$ en el mes 2 y 27% frente al 50%, $p=0,010$ en el mes 3; véase la FIG. 9A). No se observó mejora estadísticamente significativa en las puntuaciones de dolor en sujetos con SII-A a estas dosificaciones (FIG. 8C).

En sujetos con SII-A con dolor moderado o grave se observó un aumento estadísticamente significativo en la proporción de meses con alivio adecuado con 1,0 mg con respecto a placebo (27% frente al 50%, $p=0,022$; véase la FIG. 7A). De acuerdo con ese resultado, se observó un aumento estadísticamente significativo en el porcentaje de pacientes que responden al tratamiento mensualmente con SII-A tratados con 1,0 mg de asimadolina en el primer mes de tratamiento (19% frente al 46%, $p=0,017$; véase la FIG. 9B). No se observó efecto estadísticamente significativo en las puntuaciones de dolor de sujetos con SII-A tratados con 1,0 mg de asimadolina.

En sujetos con SII-E con dolor moderado o grave no se observó mejora estadísticamente significativa de dolor o malestar abdominal asociado a SII (véase la FIG. 7B).

Efecto del tratamiento con asimadolina con dosis fija sobre los síntomas de SII en subgrupos de SII según el ritmo intestinal predominante

5 En sujetos con SII-D con dolor moderado o grave se observó una mejora estadísticamente significativa en el alivio adecuado de los síntomas de SII, necesidad imperiosa de defecar, frecuencia de deposiciones y meteorismo con la dosis de 0,5 mg de asimadolina. Por tanto, se observaron mejoras estadísticamente significativas en síntomas de SII globales en sujetos con SII-D tratados con 0,5 mg (23% frente al 47%, $p=0,038$; véase la FIG. 10A) o 1,0 mg de asimadolina (23% frente al 43%, $p=,039$; véase la FIG. 10A). Similarmente, se observó una mejora estadísticamente significativa en síntomas de SII globales en sujetos con SII-A tratados con 1,0 mg de asimadolina (30% frente al 57%, $p=0,032$; FIG. 10B).

10 Adicionalmente, se observó una dramática disminución en la frecuencia diaria de deposiciones en sujetos con SII-D con dolor moderado o grave tratados con 0,5 mg de asimadolina, empezando en la semana 3 y persistiendo hasta el final del tratamiento (véanse las FIGS. 11A y B). De acuerdo con ese resultado, se informaron reducciones estadísticamente significativas en la necesidad imperiosa de defecar en pacientes con SII-D con dolor moderado o grave tratados tanto con 0,5 mg como con 1,0 mg de asimadolina en los tres meses del tratamiento (véase la FIG. 12). También se observaron reducciones significativas en el meteorismo en pacientes con SII-D con dolor moderado o grave tratados con 0,5 mg de asimadolina en el segundo y tercer mes de tratamiento (véase la FIG. 13).

15 Aunque no se observaron cambios estadísticamente significativos en la consistencia de las heces en sujetos con SII-D y SII-E a cualquiera de las tres dosificaciones, pareció que la asimadolina ablandaba las heces de sujetos con SII-E y endurecía las heces de sujetos con SII-D, normalizándose así la consistencia de las heces (véanse las FIGS. 14A y B).

Acontecimientos adversos

20 No se observaron acontecimientos adversos clínicos o de laboratorio graves relacionados con el tratamiento. Seis acontecimientos adversos se produjeron a una frecuencia de al menos el 5%. Ningún acontecimiento adverso mostró un aumento dependiente de la dosis en la tasa. Generalmente, los acontecimientos adversos fueron más frecuentes a la menor dosis de asimadolina que a las mayores dosis. Los síntomas adversos más comunes se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Acontecimientos adversos (%)

Síntoma	Placebo	Asimadolina		
		0,15 mg	0,5 mg	1,0 mg
Estreñimiento	4,6	12,8	10,5	7,6
Diarrea	7,9	13,4	5,9	11,1
Cefalea	7,3	9,4	4,6	5,6
Náuseas	3,3	5,4	8,6	2,8
Sinusitis	1,3	4,7	2,6	6,3
Dolor abdominal	4	5,4	4,6	4,2
Mareo	3,3	2,7	1,3	2,1

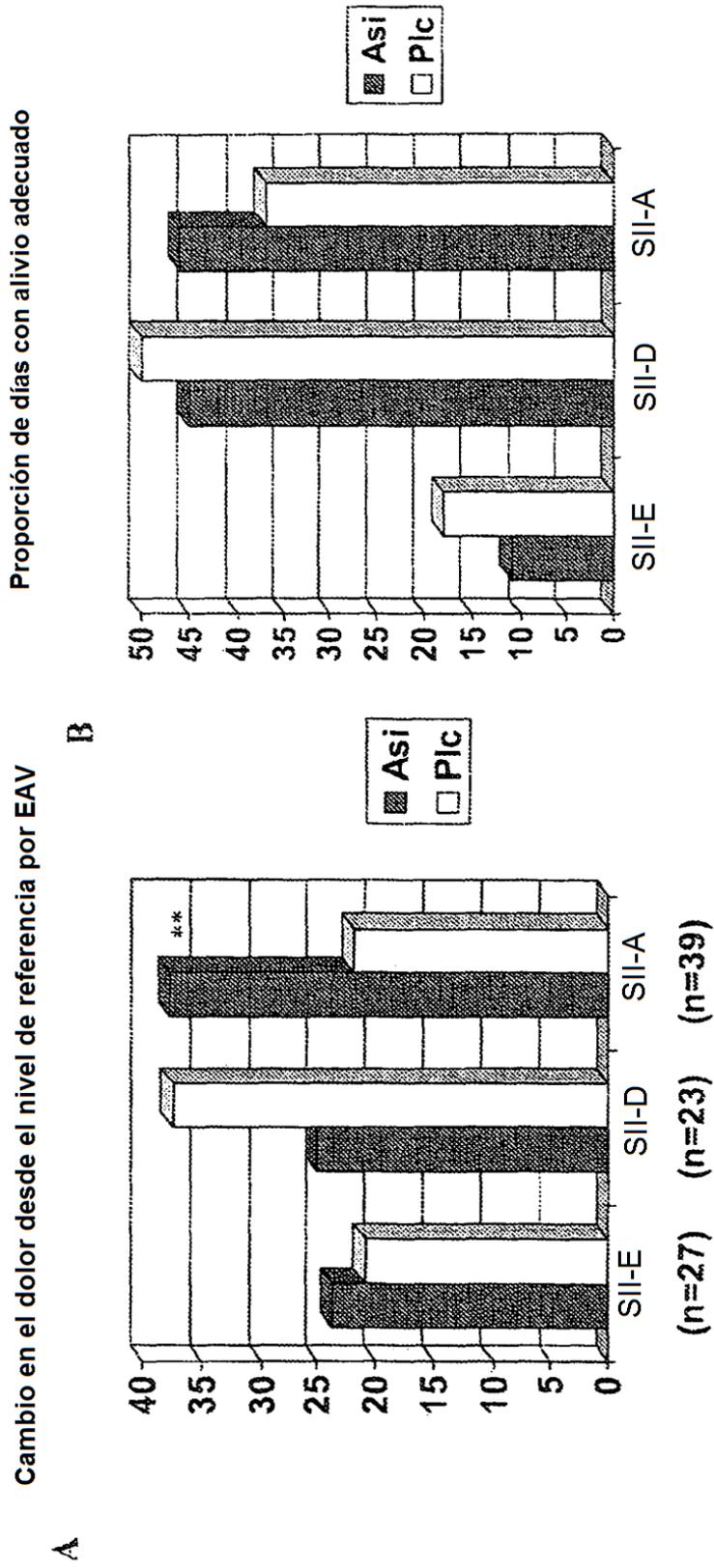
30 En este estudio, el tratamiento con asimadolina de dosis fija produjo una mejora significativa en pacientes con SII-D con dolor moderado o grave a través de múltiples parámetros que incluyen: dolor, necesidad imperiosa de defecar y frecuencia de defecaciones, meteorismo y síntomas de SII globales. Estos efectos se observaron inicialmente durante el primer mes de tratamiento y persistieron durante los tres meses de tratamiento. También se observó beneficio en pacientes con SII-A en los criterios de valoración claves de alivio adecuado del dolor y alivio adecuado de los síntomas. Pareció que la asimadolina era bien tolerada sin acontecimiento adverso que se produce de un modo dependiente de la dosis.

35

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de síndrome del intestino irritable con diarrea predominante (SII-D) mediante administración continuada a un sujeto, tal como diariamente, comprendiendo dicha composición una dosis terapéuticamente eficaz de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida y/o una sal farmacológicamente aceptable de la misma, en la que dicho uso reduce el dolor y/o malestar, y normaliza la motilidad del intestino.
5
2. Clorhidrato de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida para su uso según reivindicación 1, en el que la dosis terapéuticamente eficaz es de 0,3 mg a 2 mg al día.
3. Clorhidrato de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida para su uso según la reivindicación 1, en el que la dosis terapéuticamente eficaz es 1,0 mg al día.
10
4. Clorhidrato de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida para su uso según la reivindicación 1, en el que la dosis terapéuticamente eficaz es 2,0 mg al día.
5. Clorhidrato de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida para su uso según la reivindicación 1, en el que el sujeto recibe dos dosis de 0,5 mg de clorhidrato de N-metil-N-[(1 S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida al día.
15
6. Clorhidrato de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida para su uso según la reivindicación 1, en el que el sujeto recibe dos dosis de 1,0 mg de clorhidrato de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida al día.
7. N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida y/o una sal farmacéuticamente eficaz de la misma para su uso según la reivindicación 1, en la que dicho uso mejora al menos un síntoma de SII-D, en la que el síntoma está seleccionado del grupo que consiste en sensación anormal de necesidad imperiosa de defecar, frecuencia anormal de deposiciones, forma anormal de las heces, defecación anormal, secreción de moco y sensación de meteorismo o distensión abdominal.
20
8. N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida y/o una sal farmacéuticamente eficaz de la misma para su uso según la reivindicación 1, en la que el sujeto es un mamífero.
25
9. N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida y/o una sal farmacéuticamente eficaz de la misma para su uso según la reivindicación 1, en la que el sujeto es un ser humano.
10. El uso de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida y/o una o más sales farmacéuticamente aceptables de la misma para la preparación de un medicamento para su uso continuamente en el tratamiento de SII-D.
30
11. El uso de la reivindicación 10, en el que dicho medicamento comprende clorhidrato de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida.

FIGURA I



** : p < 0,05

FIGURA 2

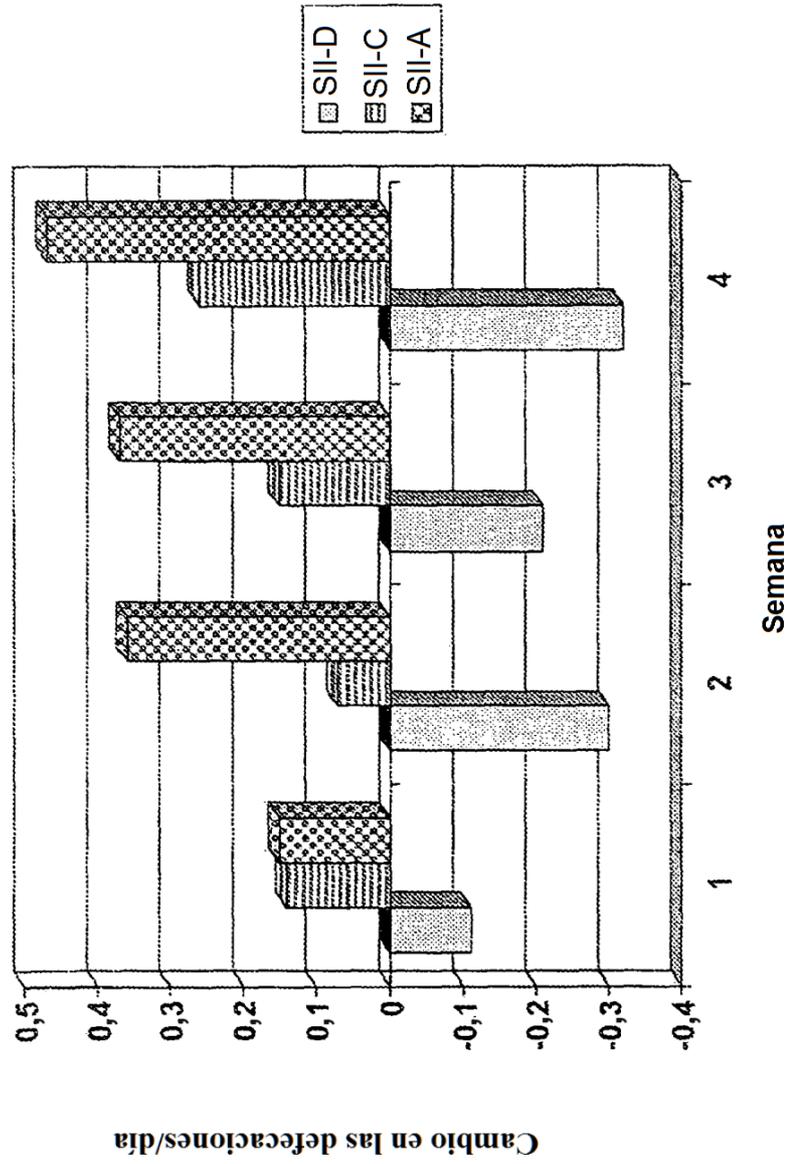
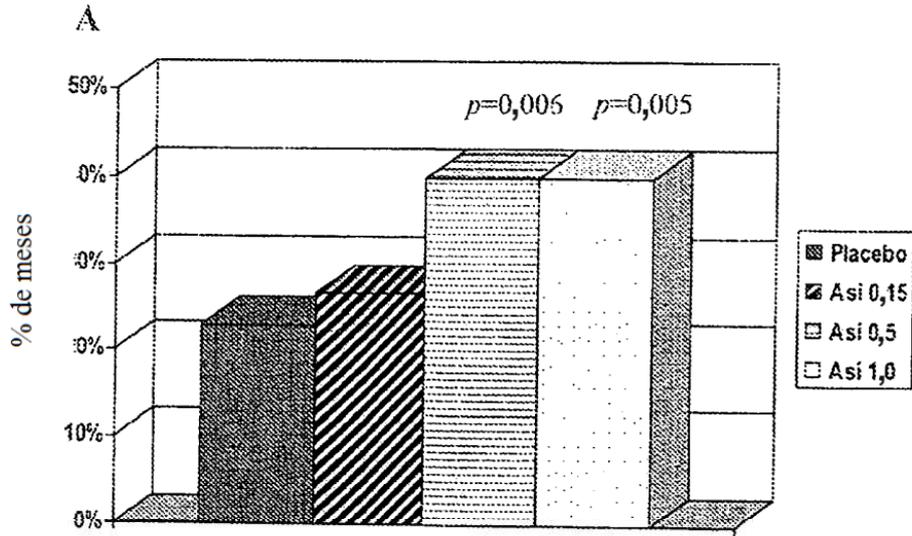


FIGURA 3

Proporción de meses con alivio adecuado del dolor o molestia por SII

Todos los sujetos con SII con puntuación de dolor del nivel de referencia $\geq 2,0$



Sujetos con SII-D con puntuación de dolor del nivel de referencia $\geq 2,0$

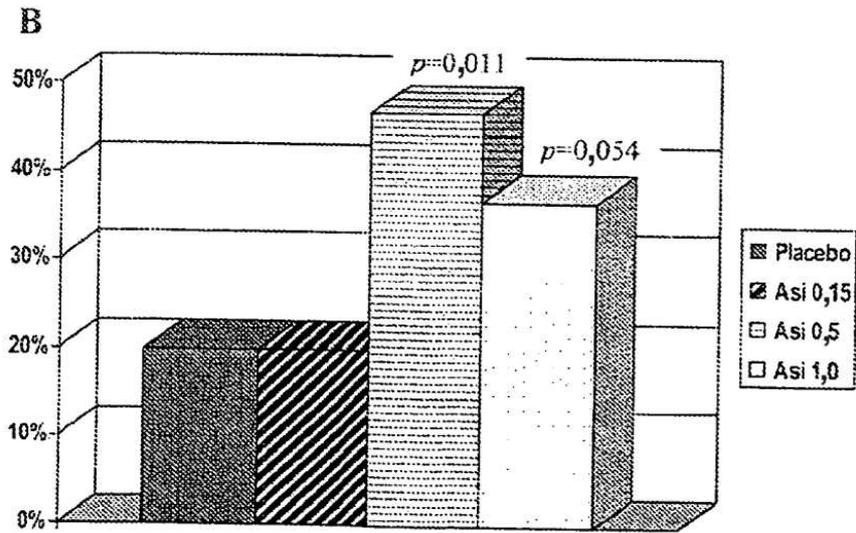


FIGURA 4

Proporción de meses con alivio adecuado del dolor o molestia por SII

Sujetos con SII-D con puntuación de dolor del nivel de referencia $\geq 2,0$

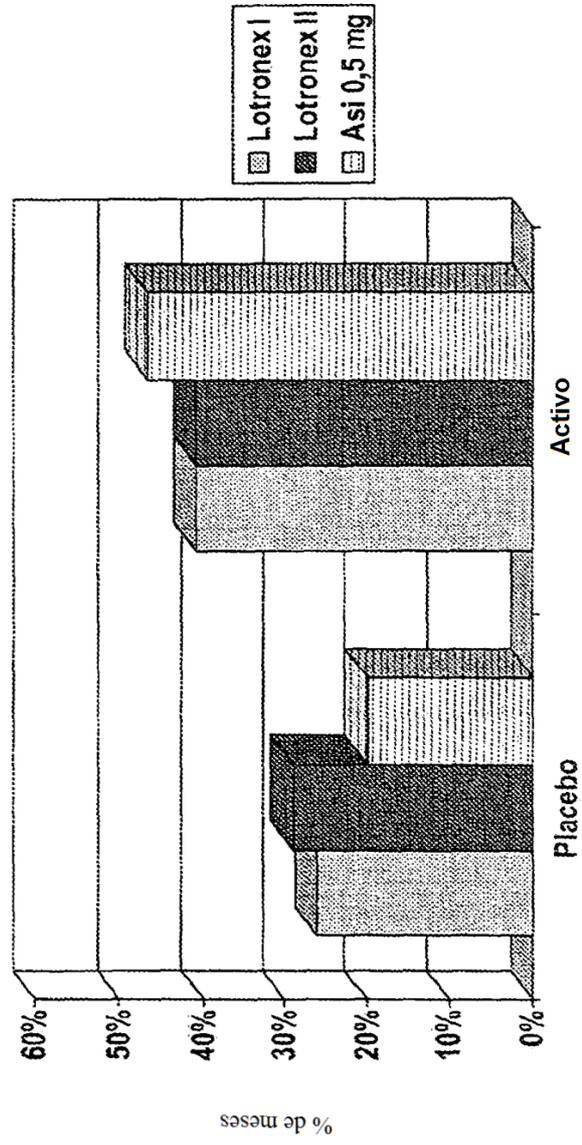


FIGURA 5

Efecto semanal de la asimadolina sobre el alivio adecuado del dolor o molestia por SII

Sujetos con SII-D con puntuación de dolor del nivel de referencia $\geq 2,0$

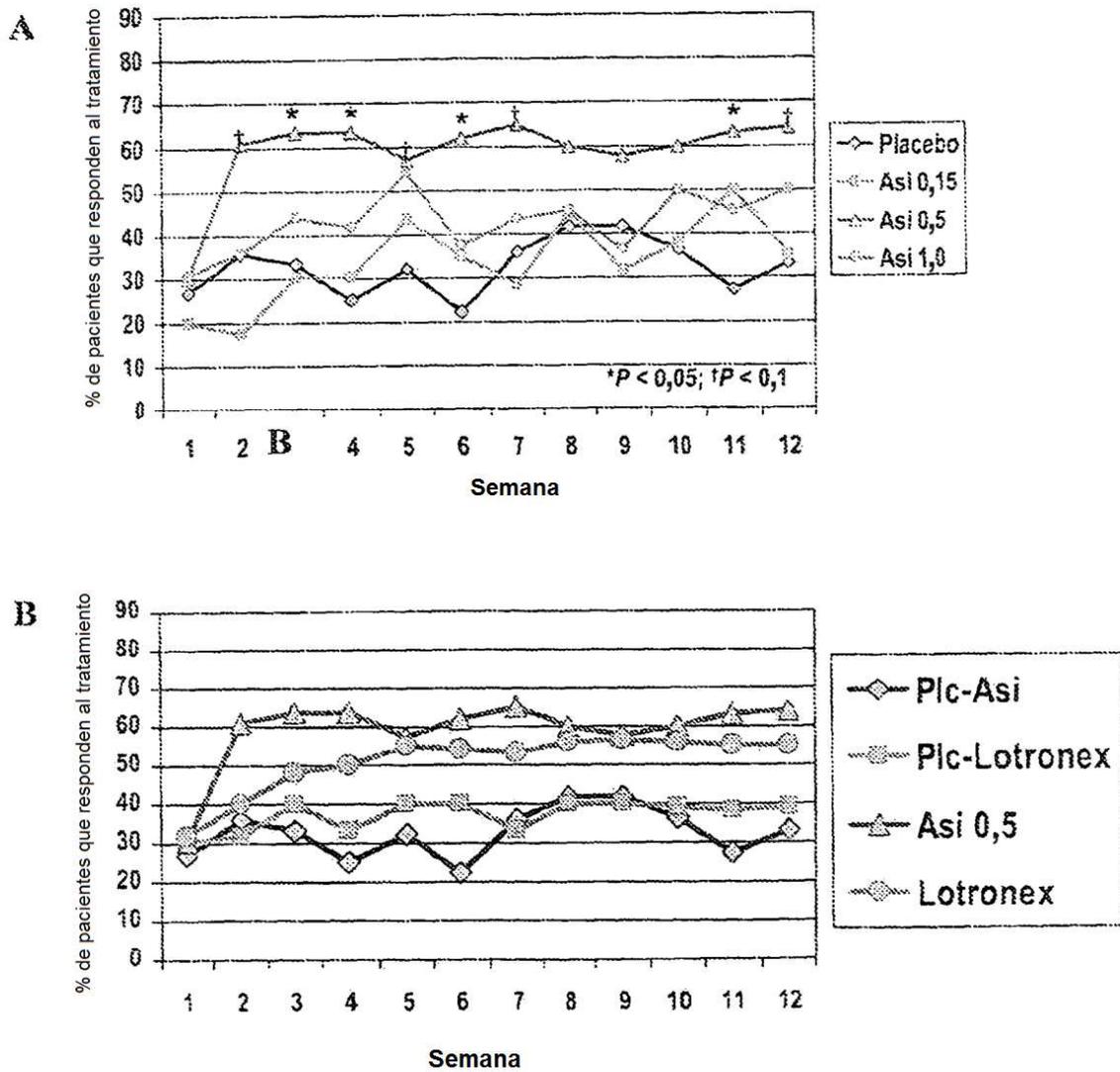


FIGURA 6
Proporción de meses con alivio adecuado del dolor o molestia por SII

Sujetos con SII-D con puntuación de dolor del nivel de referencia $\geq 2,0$

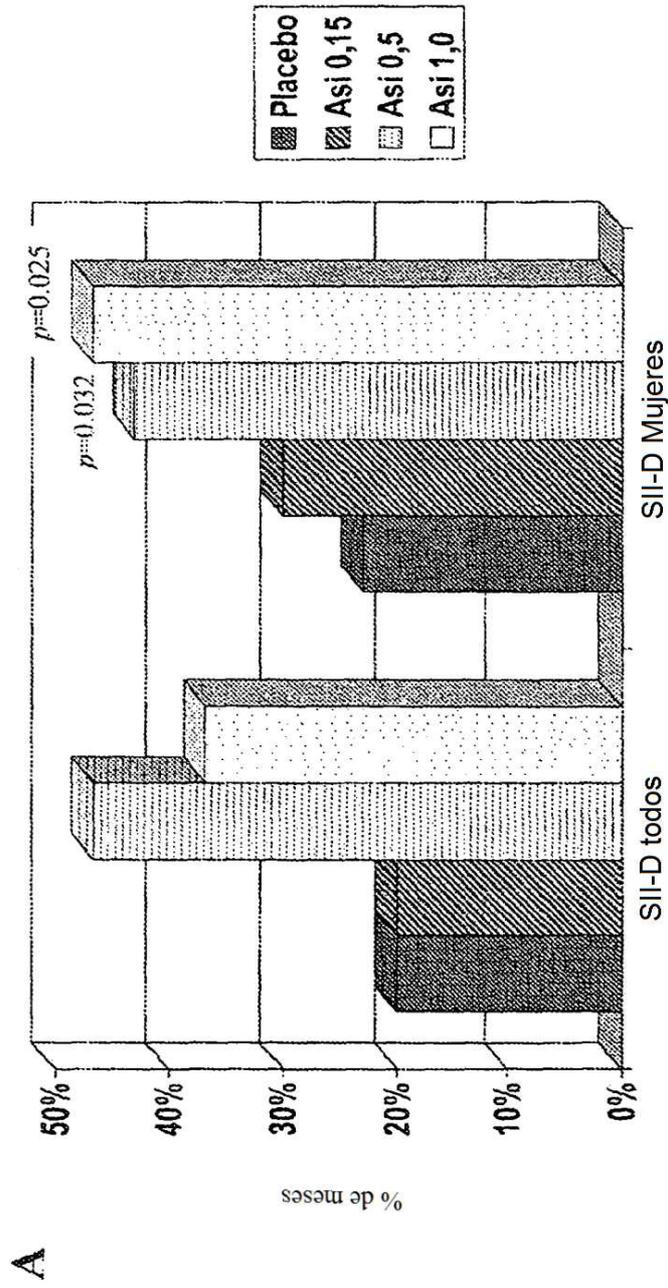


FIGURA 6 (cont.)
 Proporción de días sin dolor en sujetos con SII-D con puntuación de dolor del nivel de referencia $\geq 2,0$

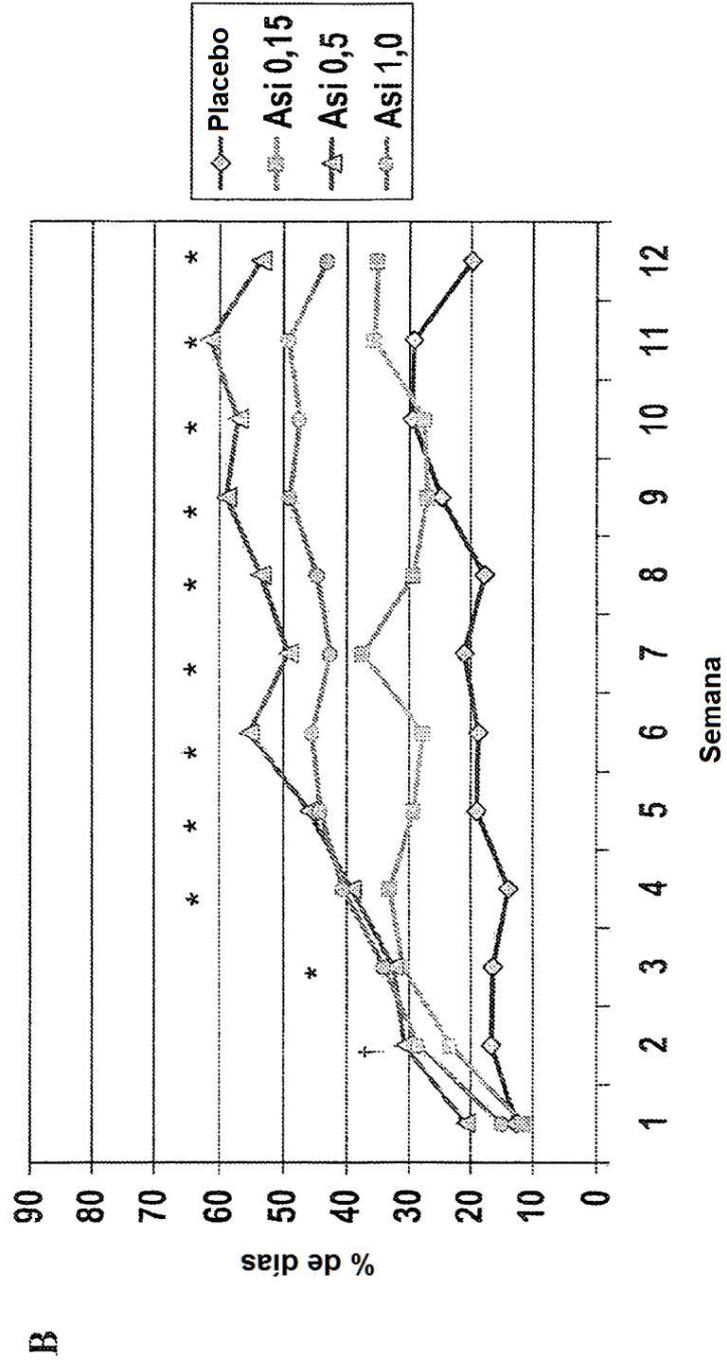


FIGURA 6 (cont.)

Proporción de días sin dolor durante las semanas 1-12 en sujetos con SII-D con puntuación de dolor del nivel de referencia $\geq 2,0$

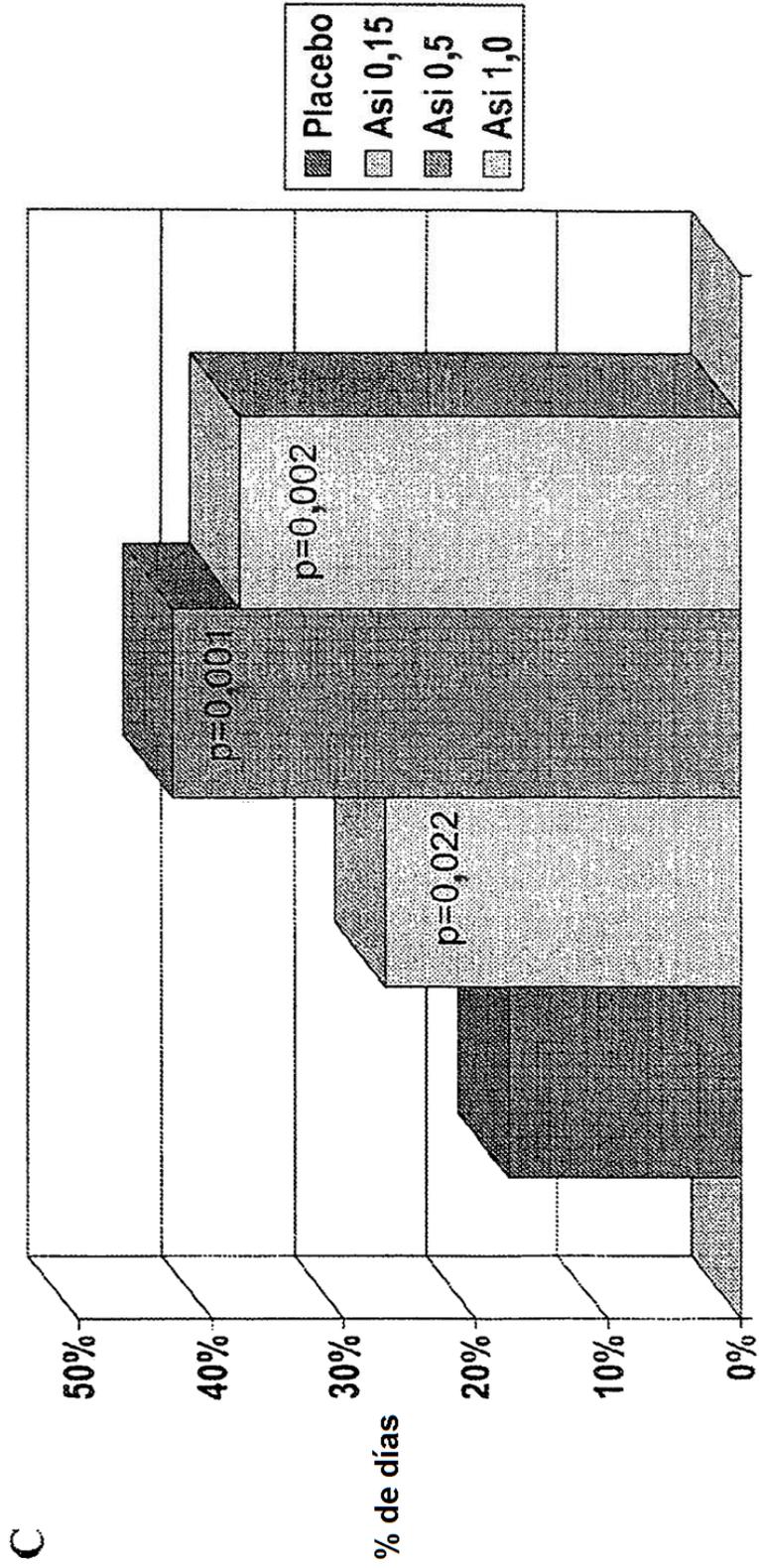


FIGURA 7
Proporción de meses con alivio adecuado del dolor o molestia por SII

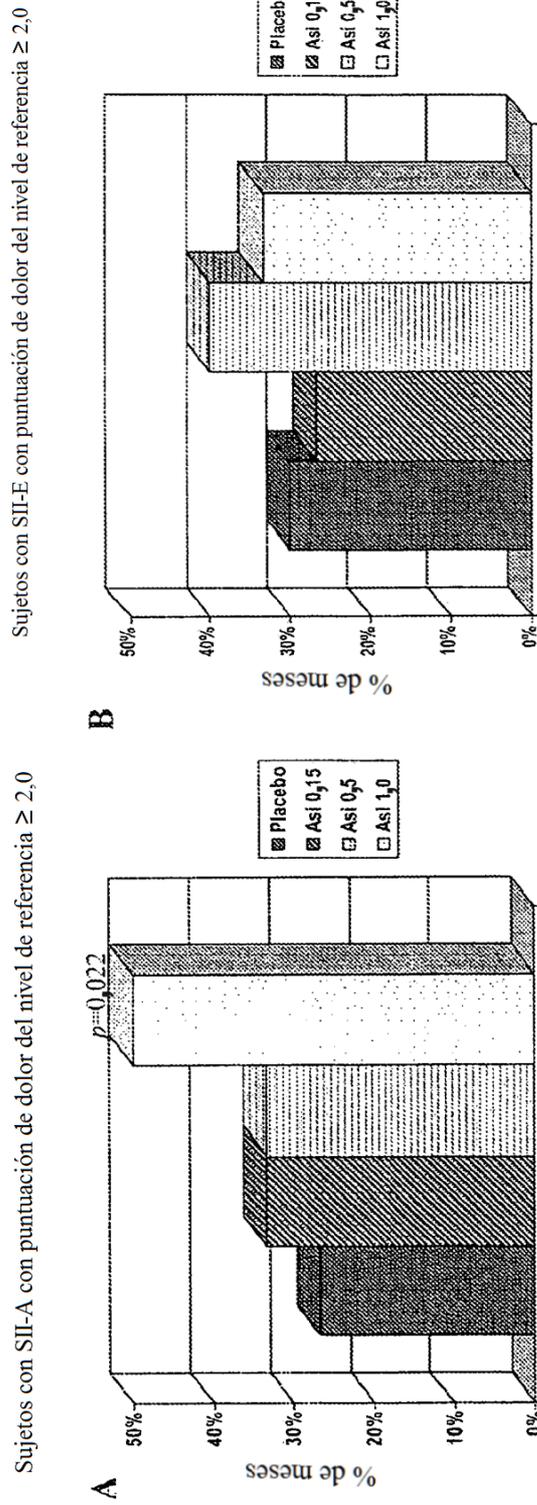


FIGURA 8

Cambios mensuales y semanales en las puntuaciones de dolor de SII

Sujetos con SII-D con puntuación de dolor del nivel de referencia $\geq 2,0$

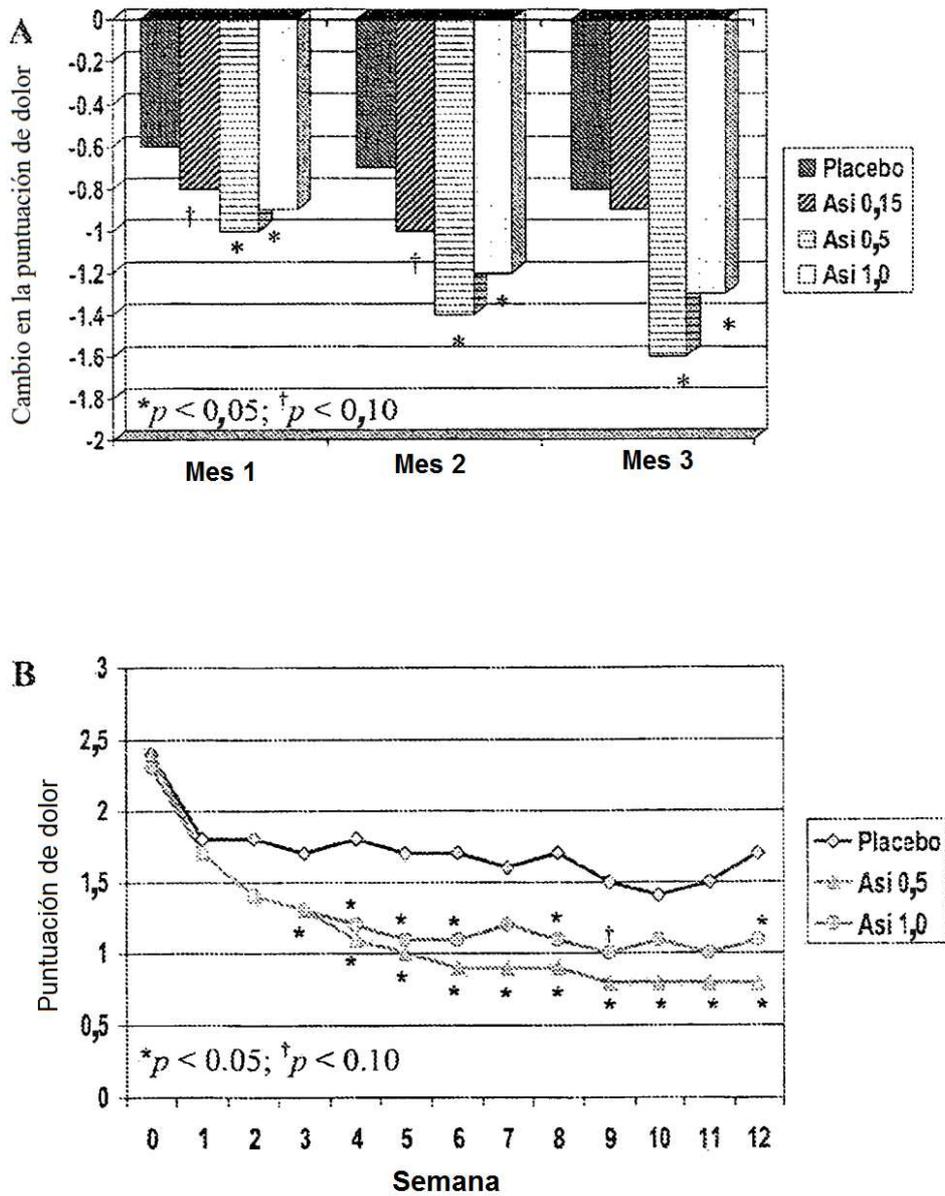
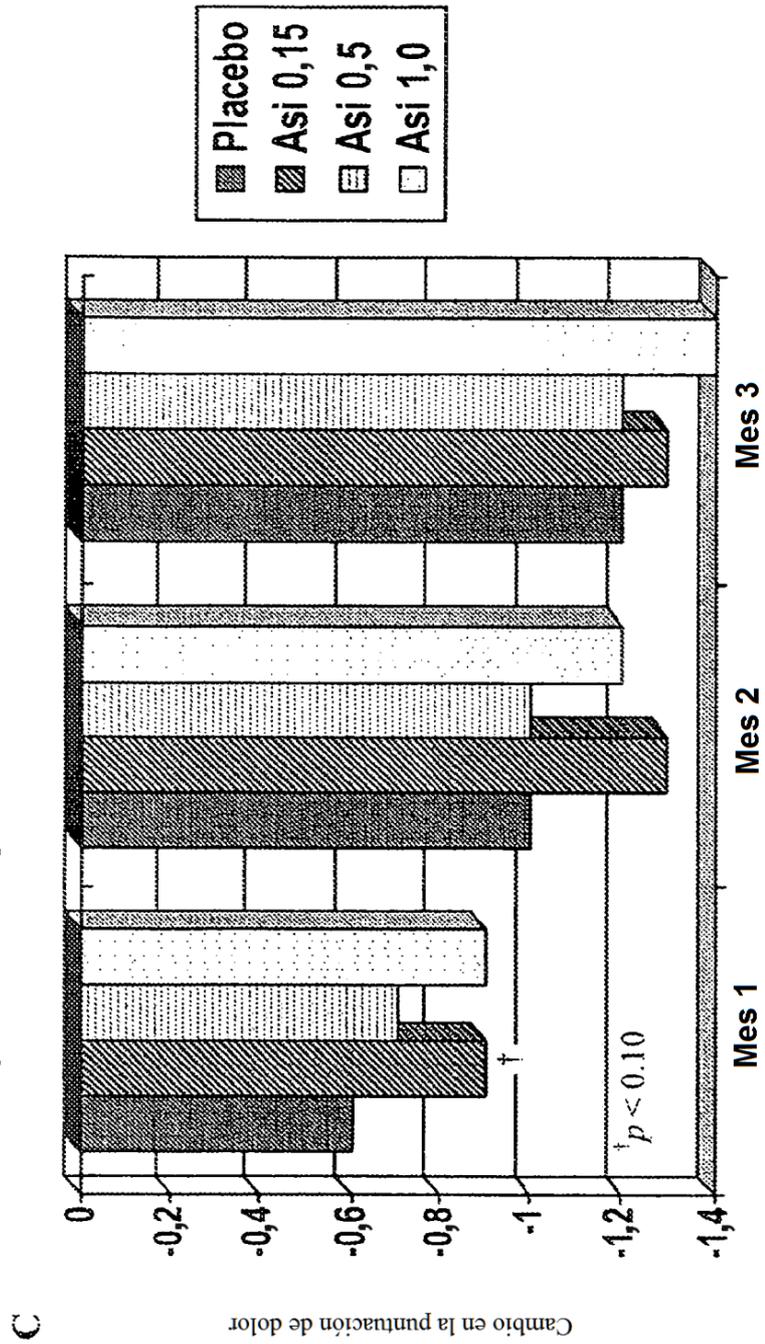


FIGURA 8 (cont.)

Sujetos con SII-A con puntuación de dolor del nivel de referencia $\geq 2,0$



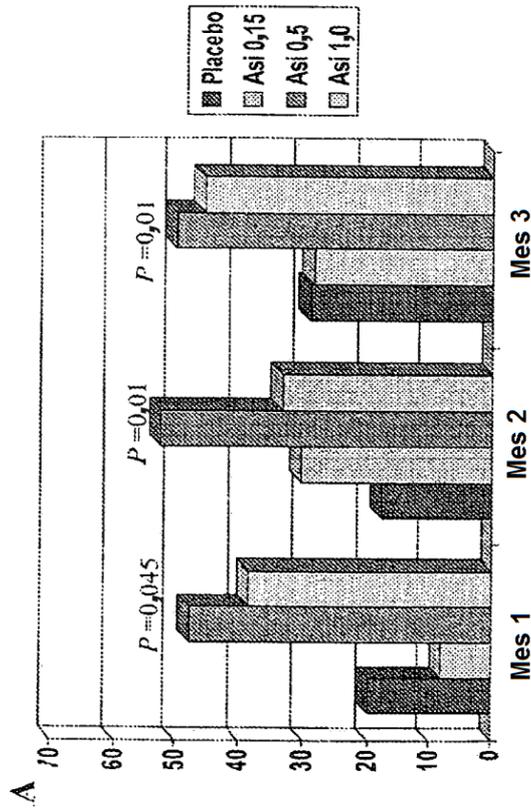
C

Cambio en la puntuación de dolor

FIGURA 9

Pacientes que responden al tratamiento mensualmente que informan alivio adecuado del dolor o molestia por SII

Sujetos con SII-D con puntuación de dolor del nivel de referencia $\geq 2,0$



Sujetos con SII-A con puntuación de dolor del nivel de referencia $\geq 2,0$

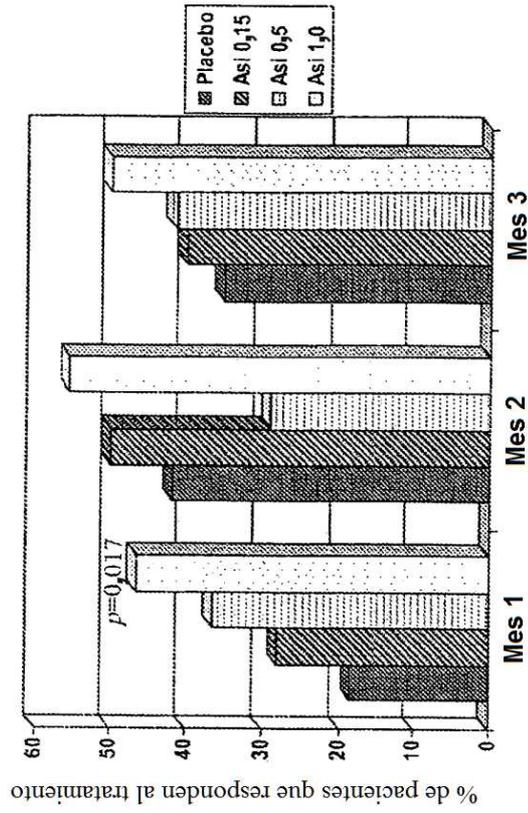


FIGURA 10

Proporción de meses con alivio adecuado de los síntomas de SII

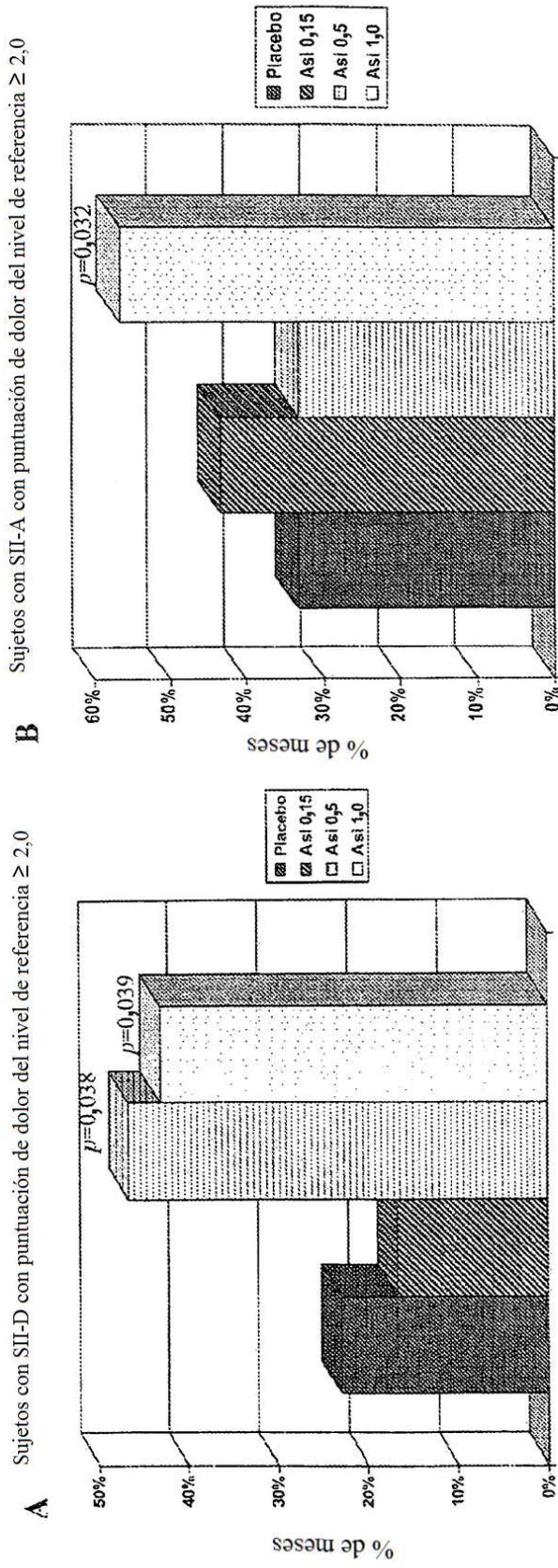
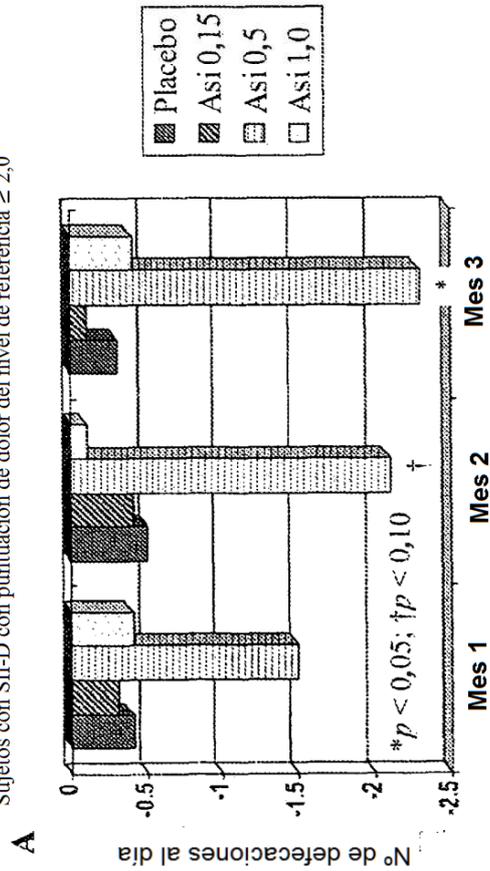


FIGURA 11

Cambio en la frecuencia de deposiciones diarias

Sujetos con SII-D con puntuación de dolor del nivel de referencia $\geq 2,0$



Frecuencia de deposiciones diarias

Sujetos con SII-D con puntuación de dolor del nivel de referencia $\geq 2,0$

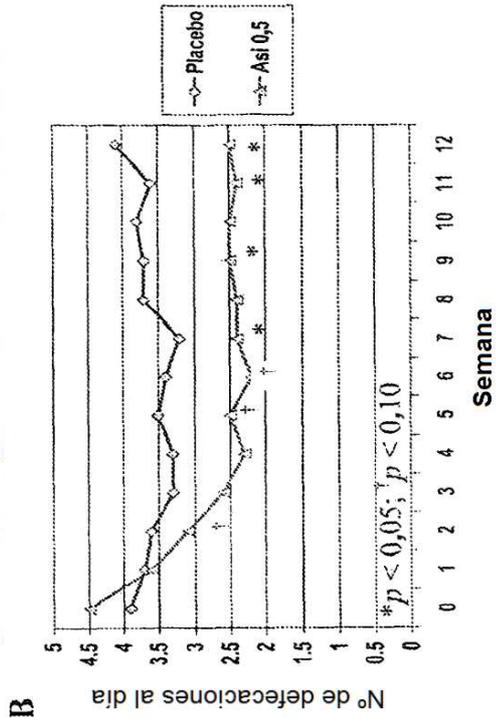
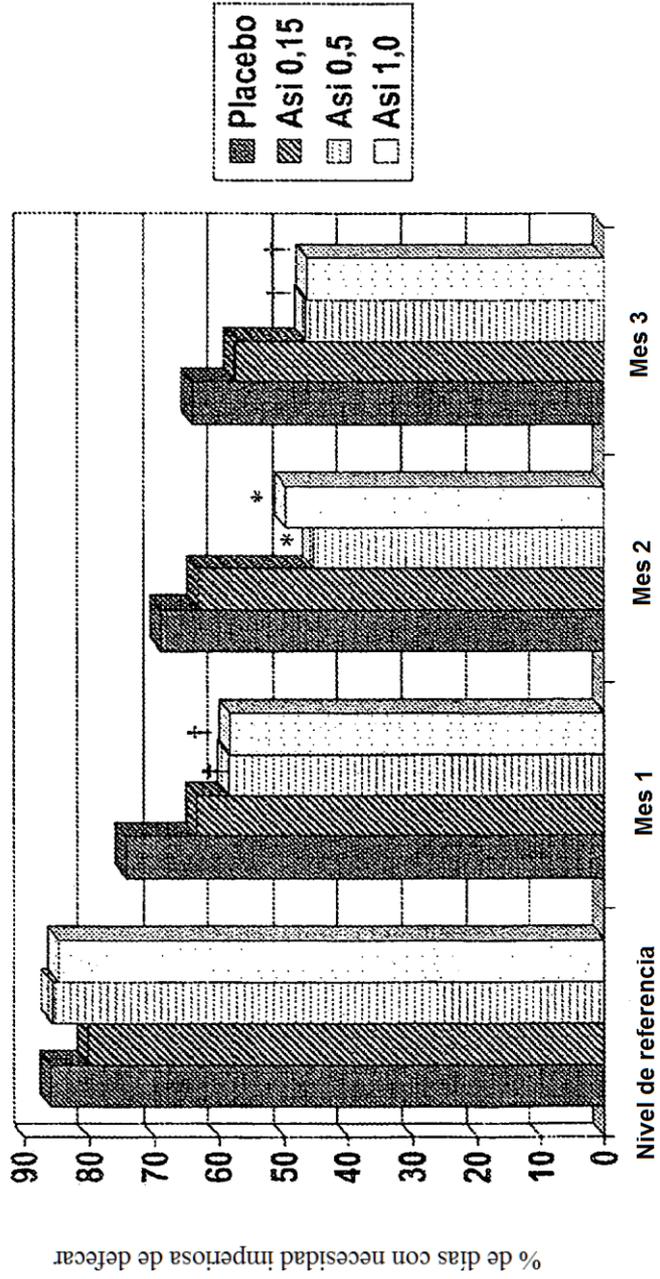


FIGURA 12

Necesidad imperiosa de defecar mensual

Sujetos con SII-D con puntuación de dolor del nivel de referencia $\geq 2,0$



* $p < 0,05$; [†] $p < 0,10$

FIGURA 13

Meteorismo mensual

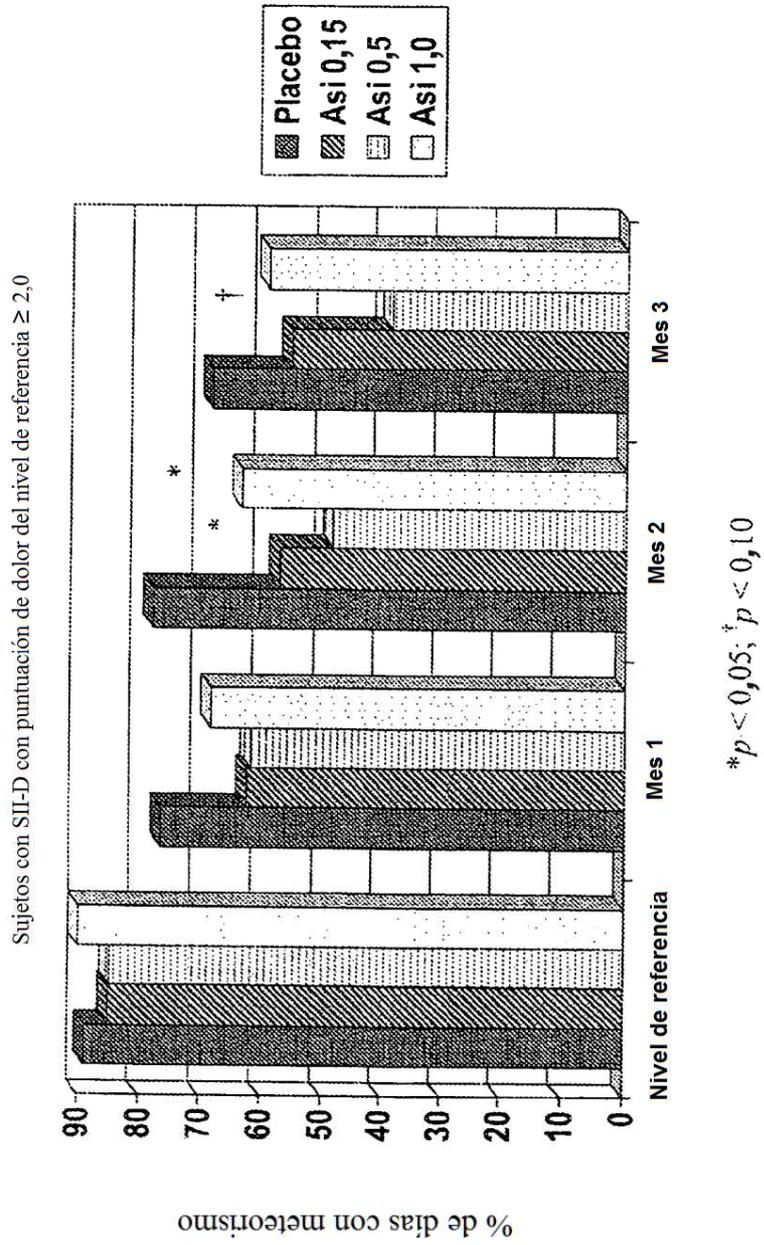


FIGURA 14

Cambio mensual en la consistencia de las heces

