

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 398**

51 Int. Cl.:

A61P 1/04 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2007** **E 07730086 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2013** **EP 2046319**

54 Título: **Antagonistas de receptor de colecistocinina-1 (CCK1) en el tratamiento de trastornos gastrointestinales y relacionados**

30 Prioridad:

14.06.2006 US 424104

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

15.10.2013

73 Titular/es:

**ROTTAPHARM S.P.A. (100.0%)
GALLERIA UNIONE 5
20122 MILANO, IT**

72 Inventor/es:

**MAKOVEC, FRANCESCO;
D'AMATO, MASSIMO MARIA;
GIORDANI, ANTONIO y
ROVATI, LUCIO CLAUDIO**

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 425 398 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

Antagonistas de receptor de colecistocinina-1 (CCK1) en el tratamiento de trastornos gastrointestinales y relacionados

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a antagonistas de receptor de colecistocinina-1 (CCK1) y a la combinación de antagonistas de receptor de CCK1 e inhibidores de la bomba de protones (IBP) para el tratamiento de pacientes que padecen trastornos gastrointestinales o relacionados que no han respondido completamente a la terapia de supresión de ácido convencional.

10

Antecedentes de la invención

Los médicos han reconocido desde hace mucho tiempo que los estados que afectan al tracto gastrointestinal (GI) superior producen comúnmente dolor abdominal superior, molestia, plenitud abdominal, meteorismo, saciedad temprana, náuseas, pirosis y regurgitación. Tales síntomas son normalmente posprandiales y se producen o bien solos o bien en combinación. En general, los síntomas del GI superior, incluyendo tanto de tipo dispéptico como de tipo de reflujo, afectan a más del 25% de los adultos en los países occidentales y tienen un impacto negativo significativo tanto sobre el estado funcional como sobre la sensación de bienestar individual (Tougas *et al.*, *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 2845-2854). Los síntomas relacionados con trastornos de la función del intestino superior se encuentran entre los más comunes, presentando dolencias en atención primaria y en la práctica médica de especialidad GI. Estos trastornos incluyen comúnmente ERGE (enfermedad por reflujo gastroesofágico), ERGE con erosión, ERNE (enfermedad por reflujo no erosiva), EUP (enfermedad de úlcera péptica), DF (dispepsia funcional también indicada como dispepsia no ulcerosa), gastroparesia diabética, úlceras gastrointestinales, síndrome de Zollinger-Ellison e hiperplasia de células G del antro.

15

20

25

La terapia de supresión de ácido convencional incluye el uso de agentes antiácidos, inhibidores de la pepsina, agentes protectores de la mucosa gástrica, agentes anticolinérgicos para suprimir la secreción de ácido clorhídrico gástrico, agentes de bloqueo parasimpático, antagonistas de receptor de histamina H2 (denominados "bloqueantes de H2" a continuación en el presente documento), inhibidores de la bomba de protones, etc. Los ejemplos de inhibidores de la bomba de protones incluyen lansoprazol (nombres comerciales: Prevacid®, Zoton®, patente estadounidense n.º 4 628 098), omeprazol (nombres comerciales: Losec®, Prilosec®, patentes estadounidenses n.ºs 4 255 431 y 5 693 818), pantoprazol (nombres comerciales: Protonix®, Somac®, patente estadounidense n.º 4 758 579), rabeprazol (nombres comerciales: Aciphex®, Pariet®, patente estadounidense n.º 5 045 552) y AZD-0865 (Holstein *et al.*, *Gastroenterology* 2004, 126 (4, Supl. 2): Abst M 1436).

30

35

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) reducen la secreción de ácido gástrico mediante la inhibición de la bomba de protones gástrica en células parietales. Sin embargo, los IBP y otros tratamientos convencionales que reducen la acidez gástrica no tratan de manera adecuada a todos los pacientes. Por ejemplo, puede reducirse la esofagitis usando inhibidores de la bomba de protones, pero una endoscopia en pacientes con síntomas predominantemente de tipo de reflujo revela que la esofagitis todavía puede existir en una minoría de pacientes.

40

Además, los pacientes con síntomas predominantemente de tipo dispéptico a menudo no tienen lesiones grandes o microscópicas identificables o bien en el esófago o bien en el estómago. Aunque una lesión anatómica normalmente está ausente en pacientes dispépticos, se ha identificado una variedad de otras anomalías (por ejemplo, en la acomodación gástrica, motilidad/vaciado del antro y coordinación antroduodenal) y se considera que son fisiopatológicas, pero ninguna se encuentra de manera sistemática en todos los pacientes. Igualmente, los intentos de establecer un asociación etiológica entre la presencia de ácido gástrico y síntomas dispépticos ha sido insatisfactoria, incluso cuando se ha empleado la monitorización ambulatoria del pH. Por tanto, no existe un mecanismo unificador subyacente a la generación de síntomas denominados colectivamente "dispépticos" incluyendo dolor y molestia abdominal superior/epigástrico, plenitud abdominal, meteorismo, eructación, saciedad temprana, náuseas y/o vómitos.

45

50

Los trastornos GI superiores se clasifican normalmente por región anatómica, por ejemplo, los de origen esofágico y los de origen gastroduodenal, basándose en la evidencia epidemiológica que apunta a la existencia de grupos de síntomas específicos del sitio. Sin embargo, la continuidad anatómica y la función integrada del tracto GI en la digestión y absorción de nutrientes hacen que la separación de grupos de síntomas por sitio sea algo artificial. De hecho, considerar que el diafragma es un límite anatómico para definir trastornos GI superiores, por ejemplo, atribuir síntomas localizados por encima del diafragma tales como pirosis al esófago, un órgano torácico, y síntomas localizados por debajo del diafragma tales como dolor y molestia epigástrico al estómago, un órgano abdominal, no es muy útil. Por ejemplo, "pirosis" como el único síntoma o síntoma predominante para definir enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) tiene muy baja sensibilidad (38%) aunque especificidad elevada (aproximadamente el 90%) (Dent *et al.*, *Gut.* 2004, 53 (mayo): Sup. 4:1-24). En vez de producirse solo como una manifestación de ERGE, la pirosis se asocia con dolor epigástrico en al menos dos tercios de los pacientes.

55

60

65

Un estudio que compara las estrategias de tratamiento de 500 pacientes con síntomas dispépticos (dolor o molestia en el epigastrio con o sin pirosis, regurgitación, náuseas, vómitos o meteorismo) muestra la dificultad de evaluar pacientes (prueba de *H. pylori* y erradicar frente a endoscopia temprana) (Lassen *et al.*, Lancet 2000, 356:455-460). Aunque el criterio de inclusión principal era dolor o molestia epigástrico, que notificaron todos los pacientes, el 32%

5 tenía pirosis y/o regurgitación como su síntoma dominante, que eran casi tantos pacientes como los que tenían dolor epigástrico dominante (37%) (véase Lassen *et al.*). Por tanto, los datos disponibles indican que existe solapamiento de síntomas significativo en trastornos esofágicos y gástricos: los pacientes con ERGE tienen síntomas dispépticos y los pacientes dispépticos tienen pirosis y/o regurgitación.

10 Se estima que el 15-19% de la población estadounidense experimenta síntomas de ERGE al menos una vez a la semana y el 10% o más experimenta síntomas dispépticos asociados. (Locke *et al.*, Gastroenterology 1997, 112 (5):1448-1456). Basándose en resultados de la Encuesta de Atención Médica Ambulatoria Nacional (National Ambulatory Medical Care Survey), se estimó que la pirosis y la indigestión (dispepsia) juntos representaban más de 1,8 millones de visitas clínicas ambulatorias en los Estados Unidos durante el año 2000 (Russo *et al.*, Gastroenterology 2004, 126:1448-1453).

La colecistocinina (CCK) pertenece al grupo de sustancias conocidas como péptidos cerebrointestinales y funcionan como un neuropéptido y como hormona intestinal. (Noble *et al.*, Pharmacol. Rev. 1999, 51(4):745-781; Crawley *et al.*, Peptides 1994, 15(4):731-755). Ahora es evidente que al menos dos receptores diferentes, concretamente

20 receptores de CCK1 (anteriormente CCKA o alimentario) y CCK2 (anteriormente CCKB o cerebral), median acciones biológicas de CCK. (Noble *et al.*, Pharmacol. Rev., 1999, 51(4): 745-781; Woodruff y Hughes, Ann. Rev. Pharmacol. 1991, 31:469-501). Los receptores de CCK1 en tejidos periféricos, incluyendo el tracto GI.

La CCK se secreta principalmente en respuesta a las comidas y desempeña un papel bien reconocible en la

25 regulación de la contracción de la vesícula biliar y la secreción de enzimas pancreáticas. A lo largo de la última década, han aparecido pruebas considerables que apoyan el concepto de que la CCK desempeña un papel igualmente importante en la regulación de funciones motoras y sensoriales a diversos niveles del tracto GI superior del ser humano. Específicamente, el péptido nativo retrasa el vaciado gástrico, modula la función sensorial gástrica (especialmente en respuesta a grasas), aumenta la tasa de relajaciones del esfínter esofágico inferior transitorias

30 (TLESR) inducidas por carne y afecta al tránsito del intestino delgado y del colon.

Los antagonistas de CCK1 loxiglumida y dexloxiglumida han demostrado la capacidad de invertir los efectos fisiológicos de CCK sobre el vaciado gástrico y de disminuir los síntomas dispépticos inducidos por la distensión aérea y la infusión de grasas. Por ejemplo, la loxiglumida redujo el retraso inducido por CCK tanto exógena como

35 endógena en el vaciado gástrico de líquidos y sólidos en sujetos sanos (Borovicka *et al.*, Am J Physiol. 1996, 271:448-453; Schwizer *et al.*, Gut. 1997, 41 (4):500-504). La dexloxiglumida invirtió la tolerancia disminuida a volumen de agua que se produjo a partir de la liberación de CCK en respuesta a infusión de lípidos duodenal; el efecto se debió a la reducción del volumen intragástrico, principalmente debido al vaciado gástrico acelerado (Lal *et al.*, Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2004,287(1):72-79). Cuando se produjo la relajación gástrica proximal en sujetos sanos mediante infusión duodenal de lípidos, un potente estímulo de la liberación de CCK, se invirtió la

40 relajación mediante loxiglumida (Feinle *et al.*, Gastroenterology 1996,110(5):1379-1385). Además, loxiglumida moduló la dismotilidad antro-piloroduodenal, que se postula que desempeña un papel en la generación de síntomas dispépticos, tras inducirse experimentalmente en sujetos sanos mediante infusión intraduodenal de una comida líquida mixta (Katschinski *et al.*, Eur J Clin Invest. 1996, 26(7):574-583). La loxiglumida también fue capaz de invertir la disminución de la presión intragástrica de sujetos sanos después de que la infusión duodenal de lípidos indujera sensaciones tales como plenitud y náuseas (véase Feinle *et al.*, 1996).

En pacientes con dispepsia no ulcerosa y vaciado gástrico retrasado, la loxiglumida mostró que aceleraba el vaciado gástrico en comparación con el placebo (Chua AS, Bekkering M, *et al.*, 1994). La loxiglumida mejoró

50 significativamente los síntomas dispépticos en pacientes con dispepsia no ulcerosa en un estudio de 8 semanas (Chua *et al.*, Ann N Y Acad Sci. 1994, 713:298-299). En otro estudio en pacientes con dispepsia funcional, se produjo empeoramiento de las náuseas, plenitud, molestia, meteorismo y dolor mediante infusión duodenal de lípidos con o sin distensión con balón; la dexloxiglumida mejoró significativamente las puntuaciones de síntomas de dispepsia en comparación con placebo (Feinle *et al.*, Gut. 2001, 48(3): 347-355).

En la bibliografía se han descrito composiciones farmacéuticas que comprenden antagonistas de CCK-B y un

55 inhibidor de la bomba de protones para controlar la secreción de ácido gástrico en trastornos gastrointestinales (véanse los documentos WO04/098610, WO04/101533, WO04/098609, WO03/041714, WO01/90078, WO01/85724, WO01/85723, WO01/85704, WO01/85167 y WO93/12817). Los receptores de CCK-B median acciones biológicas de CCK en el cerebro y son uno de varios reguladores de la secreción de ácido gástrico. Sin embargo, son los receptores de CCK1 los que median las acciones biológicas de CCK en tejidos periféricos incluyendo los efectos de vaciado gástrico y del esfínter esofágico.

Además, se ha dado a conocer la terapia de combinación de un IBP y un segundo agente, por ejemplo, loxiglumida,

65 para mejorar la motilidad esofágica afectada como un tratamiento posible de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. (Tonini *et al.*, Drugs 2004, 64 (4): 347-361). Las solicitudes internacionales n.^{os}

PCT/EP2004/050936 y PCT/EP2005/050336 también dan a conocer combinaciones farmacéuticas de un inhibidor de la bomba de protones y un compuesto que modifica la motilidad gastrointestinal. Ambas solicitudes internacionales dan a conocer que la dexloxiplumida puede ser útil para la terapia del síndrome del intestino irritable (SII) o ERGE y puede usarse para modificar la motilidad gastrointestinal.

5 Klingenberg-Knol *et al.*, en *Gastroenterology*, Elsener, Filadelfia, PA vol. 118, n.º 4, 1 de abril de 2000, 668-665 dan a conocer el tratamiento con omeprazol a largo plazo en ERGE resistente.

10 Sin embargo, no existe un tratamiento aprobado para síntomas dispépticos asociados con trastornos gastrointestinales. Además, no hay pruebas convincentes de que los tratamientos GI actuales mitiguen satisfactoriamente los síntomas dispépticos. Aunque existen pruebas evidentes de la eficacia de la terapia de supresión de ácido en pacientes con pirosis y/o regurgitación sintomática debido a ERGE, hay una carencia de pruebas convincentes de la eficacia de la terapia de supresión de ácido para síntomas dispépticos asociados con ERGE. De hecho, una observación frecuente es que la mayoría de los pacientes tratados con un IBP para los
15 síntomas de ERGE permanecen con síntomas dispépticos residuales.

Puesto que las opciones de tratamiento de supresión de ácido actuales para trastornos gastrointestinales con síntomas de tipo dispepsia no tratan adecuadamente las complejidades de estas enfermedades, sigue habiendo una
20 necesidad de un tratamiento que sea eficaz en al menos una parte sustancial de esta población de pacientes, sin producir efectos adversos graves.

Sumario de la invención

25 El contenido de la invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas.

Según la invención, se usan dexloxiplumida, un antagonista de receptor de colecistocinina-1 (CCK1) y omeprazol para el tratamiento de pacientes que padecen ERGE que no han respondido completamente a la terapia de supresión de ácido convencional. El IBP y los trastornos gastrointestinales son tal como se definen en las reivindicaciones adjuntas. Además, estos pacientes pueden demostrar mejoría inesperada en síntomas de tipo
30 dispéptico residuales.

Los sujetos que están tratándose no responden completamente a la terapia de supresión de ácido convencional y padecen ERGE (enfermedad por reflujo gastroesofágico).

35 La invención da a conocer tratar dicho trastorno gastrointestinal administrando a un paciente que necesita tal tratamiento una primera cantidad de dicho antagonista de receptor de CCK1 y una segunda cantidad del inhibidor de la bomba de protones (IBP) reivindicado, siendo eficaces las cantidades primera y segunda en combinación en mejorar al menos un síntoma del trastorno gastrointestinal.

40 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a la combinación de dexloxiplumida, que es un antagonista de receptor de CCK1, y un inhibidor de la bomba de protones (IBP) específico para el tratamiento de pacientes que padecen trastornos gastrointestinales o relacionados que no han respondido completamente a la terapia de supresión de ácido
45 convencional. El antagonista de receptor de CCK1 y el inhibidor de la bomba de protones se administran a dosificaciones terapéuticamente eficaces que, cuando se combinan, proporcionan un efecto beneficioso.

Actualmente están disponibles al menos diez clases de antagonistas de receptor de CCK1 (D'Amato *et al.*, Exp. Opin. Invest. Drugs 1997, 6(7):819-836). El antagonista de receptor de CCK derivado de aminoácidos, proglumida, se descubrió hace más de 20 años por Rotta Research Laboratorium SpA. Sin embargo, tiene potencia y especificidad bajas (el compuesto también se une eficazmente a receptores de CCK2). Derivados del ácido glutarámico sintetizados más recientemente, lorglumida y loxiplumida (ambos de Rotta Research Laboratorium SpA), son potentes antagonistas competitivos específicos de receptores de CCK1. Son activos tras la administración oral y pueden antagonizar los efectos de CCK tanto exógena como endógena. Estos antagonistas de receptor de CCK1
55 selectivos son eficaces en aumentar la motilidad GI.

La dexloxiplumida (ácido R-4-(3,4-diclorobenzoilamino)-5-(N-3-metoxipropil-pentilamino)-5-oxo-pentanoico), el isómero (R) de loxiplumida, es aproximadamente dos veces más potente que el compuesto racémico, debido a que la actividad anti-CCK se encuentra en la forma (R) (véase D'Amato *et al.*, 1997). La dexloxiplumida la ha desarrollado Rotta Research Laboratorium SpA para el tratamiento de enfermedades en las que la actividad del receptor de CCK1 está posiblemente implicada, incluyendo motilidad gastrointestinal, ingesta de alimentos y trastornos pancreáticos (Varga *et al.*, Curr. Opin. Investig. Drugs 2002, 3(4):621-626). Los resultados de estudios tanto preclínicos como clínicos indican que la dexloxiplumida es un inhibidor eficaz de la contracción de la vesícula biliar, mejora la función del esfínter esofágico inferior (EEI), acelera el vaciado gástrico y acelera el tránsito colónico, y por tanto tiene potencial como un tratamiento eficaz para trastornos gastrointestinales y relacionados (Scarpignato
60 *et al.*, J. Physiol. Paris 1993, 87(5):291-300; véase D'Amato *et al.*, 1997; Feinie *et al.*, Gut 2001, 48(3):347-355).

Definiciones

5 Excepto cuando se indique lo contrario, las siguientes definiciones se aplican a lo largo de la totalidad de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones. Estas definiciones se aplican independientemente de si un término se usa por sí mismo o en combinación con otros términos. Por tanto la definición de “alquilo” se aplica a “alquilo” así como a las partes “alquilo” de “alcoxilo”.

10 “Alcoxilo” significa un grupo alquil-O-; los ejemplos no limitativos de grupos alcoxilo adecuados incluyen metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo y butoxilo. El grupo alquilo está unido a un resto adyacente a través del oxígeno del éter.

15 “Solvato” significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica grados variables de formación de enlaces iónicos y puentes de hidrógeno. También se contempla que los solvatos de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la presente invención. Se entiende que una referencia a un compuesto de fórmula I en el presente documento incluye referencia a sales y solvatos del mismo, a menos que se indique lo contrario.

20 Dentro del significado de la presente invención, el término “visceral” se usa en su sentido más amplio para referirse a órganos que se encuentran en el tronco del cuerpo, por ejemplo, el corazón, el hígado, los intestinos.

25 Los términos “motilidad de los intestinos”, “motilidad gástrica”, “motilidad GI” y “motilidad intestinal” se usan de manera intercambiable para referirse generalmente a los movimientos peristálticos del tracto gastrointestinal. Estos términos también se usan más específicamente para referirse a contracciones del músculo liso del intestino, que dan como resultado la propulsión del contenido intestinal a través de los intestinos (proceso denominado “peristalsis”).

30 El término “combinación” aplicado a principios activos se usa en el presente documento para definir una única composición farmacéutica (formulación) que comprende los dos fármacos de la invención (es decir, dexloxiglumida y una inhibidor específico de la bomba de protones) o dos composiciones farmacéuticas separadas (formulaciones), comprendiendo cada una un único fármaco de la invención (es decir, dexloxiglumida o el inhibidor de la bomba de protones) y se administran conjuntamente.

35 Dentro del significado de la presente invención, “administrados conjuntamente” se usa para referirse a la administración de un antagonista de receptor de CCK1 y un inhibidor de la bomba de protones simultáneamente en una composición, o simultáneamente en composiciones diferentes, o secuencialmente. Para que la administración secuencial se considere “conjunta”, el antagonista de receptor de CCK1 y el inhibidor de la bomba de protones deben administrarse separados por un intervalo de tiempo que permita el efecto beneficioso resultante para tratar, prevenir, detener, retrasar la aparición de y/o reducir el riesgo de desarrollo en un mamífero de un trastorno de la motilidad de los intestinos asociado con trastornos gastrointestinales o relacionados. Por ejemplo, dentro del significado de la presente invención el antagonista de receptor de CCK1 y el inhibidor de la bomba de protones pueden administrarse el mismo día (por ejemplo, cada uno una o dos veces al día), preferiblemente dentro del plazo de una hora uno de otro, y lo más preferiblemente de manera simultánea.

45 El término “tratar” se usa en el presente documento para querer decir mitigar, aliviar, retrasar, reducir o impedir al menos un síntoma de una enfermedad en un sujeto. Por ejemplo, en relación con un trastorno gastrointestinal, el término “trata” puede significar mitigar o aliviar al menos un síntoma que incluye, pero no se limita a, aumento de tensión en la pared del estómago, aumento de la presión intravisceral, retortijones, colitis, dolor lacerante, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, necesidad imperiosa de defecar, tenesmo, hematoquecia, etc. Dentro del significado de la presente invención, el término “trata” también significa detener, retrasar la aparición (es decir, el periodo antes de la manifestación clínica de una enfermedad) y/o reducir el riesgo de desarrollo o empeoramiento de una enfermedad.

50 Por ejemplo, tal como se da a conocer en el presente documento, una administración profiláctica del antagonista dexloxiglumida en combinación con el inhibidor de la bomba de protones reivindicado puede proteger a un sujeto receptor en riesgo de desarrollar un trastorno gastrointestinal. De manera similar, según la presente invención, una administración terapéutica de dexloxiglumida conjuntamente con el inhibidor de la bomba de protones reivindicado puede llevar a ralentizar el desarrollo de síntomas clínicos o incluso a la regresión de los síntomas.

60 El término “inhibidor de la bomba de protones” se usa para referirse a compuestos que pueden suprimir la función del sistema enzimático adenosina trifosfatasa de hidrógeno-potasio para reducir la liberación de ácido en el estómago y en los intestinos. Los inhibidores de H^+-K^+ ATPasa (bomba de protones) pueden unirse irreversible o reversiblemente a la enzima. Loas gentes denominados inhibidores de la bomba de protones (IBP) incluyen normalmente inhibidores irreversibles. Los inhibidores de la bomba de protones irreversibles conocidos más comúnmente incluyen: omeprazol (nombres comerciales: Losec®, Prilosec®), lansoprazol (nombres comerciales: Prevacid®, Zoton®), esomeprazol (nombres comerciales: Nexium®), pantoprazol (nombres comerciales: Protonix®, Somac®) y rabeprazol (nombres comerciales: Aciphex®, Pariet®). Estos IBP irreversibles contienen un grupo

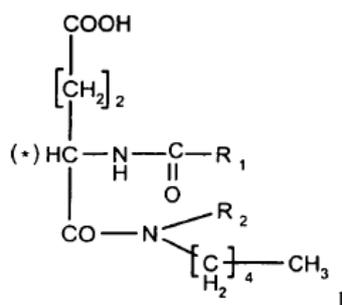
sulfinilo situado entre los anillos de benzoimidazol y de piridina. Aunque a pH neutro, omeprazol, lansoprazol, rabeprazol y pantoprazol son químicamente estables, solubles en lípidos y carecen de actividad inhibitora, a pH ácido estos compuestos se reorganizan para formar un ácido sulfénico y una sulfenamida. Estas especies formadas pueden interaccionar con grupos sulfhidrilo de la enzima y proporcionar inhibición irreversible.

5 Los inhibidores reversibles también se denominan antagonistas de la bomba de protones (ABP). Los ABP difieren de los IBP clásicos indicados anteriormente en la manera en la que inhiben la H^+K^+ ATPasa. Por ejemplo, no es necesaria la transformación inducida por ácido para la activación y la cinética enzimática muestra normalmente unión reversible a la enzima por los ABP. Los ejemplos de ABP adecuados incluyen, pero no se limitan a, CS-526 (Sankyo), AZD0865 (Astra Zeneca), soraprazán (Altana AG); otros ABP se describen por Sachs *et al.* patente estadounidense n.º 6.132.768.

15 Por consiguiente, dentro del significado de la presente invención, el término "inhibidor de la bomba de protones" incluye todos los compuestos que pueden suprimir la actividad de H^+K^+ ATPasa, actuando como inhibidores o bien irreversibles o bien reversibles.

Los términos "antagonista de receptor de colecistocinina-1 (CCK1)" o "fármacos antagonistas de receptor de CCK1" se usan para referirse a compuestos que pueden suprimir la función normal del receptor de CCK1.

20 La dexloxiglumida pertenece a una clase de antagonistas de receptor de CCK1 que son derivados del ácido glutámico, concretamente derivados del ácido 5-pentilamino-5-oxopentanoico. Estos derivados y métodos para su preparación se dan a conocer en las patentes estadounidenses n.ºs 4.769.389, 4.880.938 y 5.130.474. Dichos derivados del ácido glutámico pueden representarse mediante la fórmula general (I):



25

en la que:

30 R^1 se selecciona del grupo que consiste en 2-naftilo, 3,4-diclorofenilo y 3,4-dimetilfenilo;

R^2 es un grupo pentilo o un grupo alcoxilquilo con 4 átomos de carbono;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 Los compuestos mencionados anteriormente incluyen enantiómeros y pueden formar hidratos. Por ejemplo, los sustituyentes en el centro quiral, marcados con un asterisco en la fórmula (I), pueden tener la conformación R (derecha) o R,S (derecha, izquierda). Preferiblemente, los sustituyentes en el grupo quiral central tienen la conformación R (derecha).

40 El antagonista de receptor de CCK1 usado según la presente invención es:

Dexloxiglumida (ácido R-4-(3,4-diclorobenzoilamino)-5-(N-3-metoxipropil-pentilamino)-5-oxo-pentanoico);

45 Pueden usarse diversas sales e isómeros (incluyendo estereoisómeros y enantiómeros) de los fármacos indicados en el presente documento. La naturaleza de la sal o del isómero no es crítica, siempre que no sea tóxica y no interfiera sustancialmente con la actividad farmacológica deseada.

50 Por ejemplo, se forman sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables con metales o aminas, tales como metales alcalinos y alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los ejemplos de metales que pueden usarse como cationes incluyen sodio, potasio, magnesio, calcio y similares. Los ejemplos de aminas adecuadas incluyen N,N'-dibenciletilendiamina, colina, dietanolamina, dicitlohexilamina, etilendiamina y N-metilglucamina.

55 Tal como se usa en el presente documento el término "terapéuticamente eficaz" aplicado a una dosis o a una cantidad se refiere a la cantidad de un compuesto o composición farmacéutica que es suficiente para dar como resultado una actividad deseada tras la administración a un mamífero que lo necesita. Más específicamente, el

término “terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de un compuesto o composición farmacéutica que es suficiente para reducir o eliminar al menos un síntoma de un trastorno gastrointestinal.

5 La expresión “farmacéuticamente aceptable”, tal como se usa junto con composiciones de la invención, se refiere a entidades moleculares y otros componentes de tales composiciones que son fisiológicamente tolerables y no producen normalmente reacciones desfavorables cuando se administran a un mamífero (por ejemplo, un ser humano). Preferiblemente, tal como se usa en el presente documento, el término “farmacéuticamente aceptable” significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o indicado en la Farmacopea de los EE.UU. u otra farmacopea reconocida generalmente para su uso en mamíferos, y más particularmente en seres humanos.

15 El término “portador” aplicado a composiciones farmacéuticas de la invención se refiere a un diluyente, excipiente o vehículo con el que se administra un compuesto activo. Tales portadores farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua, soluciones salinas, disoluciones acuosas de dextrosa, disoluciones acuosas de glicerol y aceites, incluyendo aquellos de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, tal como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Los excipientes farmacéuticos adecuados también incluyen agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol y otros azúcares reductores y no reductores, celulosa microcristalina, sulfato de calcio o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice, ácido estérico, estearilfumarato de sodio, behenato de glicerilo, estearato de calcio y similares); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata, glicolato sódico de almidón, carboximetilcelulosa de sodio reticulada o povidona reticulada); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio), agentes colorantes y aromatizantes, gelatina, edulcorantes, gomas naturales y sintéticas (tales como goma arábica, tragacanto o alginatos), sales tampón, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, portadores inertes (por ejemplo, etanol, glicerol, agua), agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábica), vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres aceitosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados), conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico) y similares. Para otros ejemplos véase “Remington’s Pharmaceutical Sciences” de E.W. Martin, 18ª edición.

30 Los agentes activos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, por vía tópica, por vía parenteral o por vía mucosa (por ejemplo, por vía bucal o por vía rectal) en formulaciones unitarias de dosificación que contienen portadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales. En realizaciones preferidas, los agentes activos de la presente invención pueden administrarse por vía oral. Por ejemplo, los agentes activos pueden administrarse por vía oral en forma de una cápsula o un comprimido (véase Remington’s Pharmaceutical Sciences, Mack 5 Publishing Co., Easton, PA). Los medicamentos administrados por vía oral pueden administrarse en forma de una formulación o un dispositivo de liberación modificada, incluyendo sistemas controlados por difusión, dispositivos osmóticos, matrices controladas por disolución y matrices erosionables/degradables.

40 Para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos, tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes, disgregantes, agentes colorantes y aromatizantes, gelatina, edulcorantes, gomas naturales y sintéticas, sales tampón, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y ceras. Para la administración oral en forma líquida, los componentes de fármaco pueden combinarse con portadores inertes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos y conservantes. También pueden añadirse agentes estabilizantes tales como antioxidantes (por ejemplo, BHA, BHT, galato de propilo, ascorbato de sodio y ácido cítrico) para estabilizar las formas farmacéuticas.

50 Para preparaciones líquidas la administración oral puede adoptar la forma, por ejemplo, de disoluciones, jarabes, emulsiones o suspensiones, o pueden presentarse como producto en seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Las preparaciones para administración oral pueden formularse adecuadamente para dar liberación controlada o retrasada del compuesto activo.

55 Los fármacos activos también pueden administrarse en forma de sistemas de administración liposomales, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas, como se conoce bien.

60 Los fármacos activos también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores de fármaco que pueden dirigirse. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxi-propilmetacrilamida-fenol, polihidroxi-etil-aspartamidafenol o poli(óxido de etileno)-polilisina sustituido con residuos de palmitoilo.

65 Además, el fármaco activo puede acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), copolímeros de poli(ácido láctico) y poli(ácido glicólico), poli(epsilon-caprolactona), poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formulaciones de la invención pueden administrarse por vía parenteral, por ejemplo, mediante administración intravenosa (i.v.), subcutánea (s.c.), intramuscular (i.m.), subdérmica (s.d.) o intradérmica (i.d.), mediante inyección directa, por medio de, por ejemplo, inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como excipientes, suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el principio activo puede estar en forma de polvo para la reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua libre de pirógenos estéril, antes de su uso.

Tal como se da a conocer en el presente documento, el inhibidor de la bomba de protones y el antagonista de receptor de CCK1 pueden mezclarse con excipientes que son farmacéuticamente aceptables y compatibles con los principios activos. Además, si se desea, las preparaciones también pueden incluir cantidades minoritarias de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponantes del pH y/o agentes que potencian la eficacia de la composición farmacéutica.

Aunque los agentes activos de la presente invención pueden administrarse en dosis divididas, por ejemplo, dos o tres veces al día, se prefiere una única dosis diaria, siendo lo más preferido una única dosis diaria de ambos agentes en una composición o en dos composiciones separadas administradas simultáneamente.

Las cantidades específicas preferidas del inhibidor de la bomba de protones que pueden usarse en cantidades de dosificación unitaria de la invención incluyen, por ejemplo, aproximadamente de 1 a 60 mg, de manera preferida aproximadamente de 5 a 50 mg y de manera más preferida aproximadamente de 10 a 40 mg. Las cantidades específicas preferidas del antagonista de receptor de CCK1 que pueden usarse en cantidades de dosificación unitaria de la invención incluyen, por ejemplo, aproximadamente de 10 a 1000 mg, de manera preferida aproximadamente de 50 a 600 mg y de manera más preferida aproximadamente de 100 a 400 mg.

La invención también proporciona un envase o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes que contienen uno o más de los componentes de las formulaciones de la invención. En una realización relacionada, la presente invención proporciona un kit para la preparación de las composiciones farmacéuticas de la invención, comprendiendo dicho kit dexloxiglumida en un primer recipiente y el inhibidor de la bomba de protones en un segundo recipiente, y, opcionalmente, instrucciones para mezclar los dos fármacos y/o para la administración de las composiciones. Cada recipiente del kit también puede incluir opcionalmente uno o más portadores y/o excipientes y/o sustancias auxiliares fisiológicamente aceptables. Asociada con tal(es) recipiente(s) puede haber una notificación en la forma recomendada por una agencia gubernamental que regula la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos o biológicos, notificación que refleja la aprobación por la agencia de la fabricación, el uso o la venta para la administración a seres humanos.

Las composiciones pueden presentarse, si se desea, en un envase o dispositivo de dispensación que puede contener una o más formas farmacéuticas unitarias que contienen el principio activo. El envase puede comprender, por ejemplo, lámina de metal o de plástico, tal como un envase de blíster. El envase o dispositivo de dispensación puede ir acompañado de instrucciones para la administración. También pueden prepararse composiciones de la invención formuladas en un portador farmacéutico compatible, colocarse en un recipiente apropiado, y etiquetarse para el tratamiento de un estado indicado.

Las composiciones de la invención pueden administrarse en una formulación de liberación modificada. Las formas farmacéuticas de liberación modificada proporcionan un medio para mejorar el cumplimiento del paciente y para garantizar la terapia eficaz y segura reduciendo la incidencia de reacciones adversas a medicamentos. En comparación con formas farmacéuticas de liberación inmediata, las formas farmacéuticas de liberación modificada pueden usarse para prolongar la acción farmacológica tras la administración, y para reducir la variabilidad en la concentración plasmática de un fármaco a lo largo del intervalo de dosificación, eliminando o reduciendo así picos marcados.

La mayoría de las formas farmacéuticas de liberación modificada comprenden un núcleo o bien recubierto con o bien que contiene un fármaco. El núcleo puede estar recubierto con un polímero que modifica la liberación dentro del cual está disperso el fármaco. El polímero que modifica la liberación puede entonces disgregarse gradualmente, liberando el fármaco a lo largo del tiempo. Por tanto, la capa más exterior de la composición ralentiza eficazmente y de esta manera regula la difusión del fármaco a través de la capa de recubrimiento cuando se expone la composición a un medio acuoso, es decir el tracto gastrointestinal. La tasa neta de difusión del fármaco depende principalmente de la capacidad del líquido gástrico de penetrar la matriz o capa de recubrimiento y de la solubilidad del propio fármaco.

Según los métodos de la presente invención, las composiciones farmacéuticas se administran a un paciente a dosis terapéuticamente eficaces, preferiblemente, con toxicidad mínima. El inhibidor de la bomba de protones y el antagonista de receptor de CCK1 se usan cada uno a una dosificación que, cuando se combinan, proporciona un efecto potenciado, lo más preferiblemente, un efecto no observado tras la administración de cada agente solo.

Se determinó la eficacia de un antagonista de receptor de CCK1 o IBP en estudios preclínicos usando modelos de animales pequeños (por ejemplo, ratas) en los que se ha encontrado que tanto el antagonista de receptor de CCK1 como el inhibidor de la bomba de protones son terapéuticamente eficaces y en los que estos fármacos pueden administrarse por la misma vía propuesta para los ensayos clínicos en seres humanos.

Para cualquier composición farmacéutica usada en los métodos de la invención, la dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente a partir de modelos de animales para lograr un intervalo de concentración plasmática circulante que incluye la CI50 (es decir, la concentración del compuesto de prueba que logra la mitad de la inhibición máxima). Entonces pueden usarse curvas de dosis-respuesta derivadas a partir de sistemas de animales para determinar las dosis de prueba para los estudios clínicos iniciales en seres humanos. En las determinaciones de seguridad para cada composición, la dosis y la frecuencia de administración deben cumplir o superar las previstas para su uso en el ensayo clínico.

Tal como se da a conocer en el presente documento, la dosis del antagonista de receptor de CCK1 en las composiciones de la presente invención se determina para garantizar que la dosis administrada continua o intermitentemente no superará una cantidad determinada tras la consideración de los resultados en animales de prueba y las condiciones individuales de un paciente. Una dosis específica varía naturalmente (y se decide en última instancia según el criterio del médico y las circunstancias de cada paciente) dependiendo del procedimiento de dosificación, las condiciones de un paciente o de un sujeto animal tales como edad, peso corporal, sexo, sensibilidad, alimentación, periodo de dosificación, fármacos usados en combinación, gravedad de la enfermedad, etc. Por ejemplo, una dosis apropiada de un antagonista de receptor de CCK1 está generalmente en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg por kg del peso corporal.

La toxicidad y la eficacia terapéutica de las composiciones de la invención pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en animales experimentales, por ejemplo, determinando la DL₅₀ (la dosis letal para el 50% de la población) y la DE₅₀ (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La razón de dosis entre efectos terapéuticos y tóxicos es el índice terapéutico y puede expresarse como la razón de DE₅₀/DL₅₀. Se prefieren las composiciones que muestran índices terapéuticos grandes.

Los datos obtenidos a partir de estudios con animales pueden usarse en la formulación de un intervalo de dosis para su uso en seres humanos. Las dosis de los derivados usados en seres humanos están preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluye DE₅₀ con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma farmacéutica empelada y la vía de administración utilizada.

Las combinaciones de fármacos de la invención no sólo son altamente eficaces a dosis relativamente bajas sino que también poseen toxicidad baja y producen pocos efectos secundarios. De hecho, el efecto secundario más común que resulta del uso de un antagonista de receptor de CCK1 y una bomba de protones son náuseas, diarrea, dolor abdominal, molestia y aumento del apetito suaves y transitorios.

Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos de la presente invención y no deben interpretarse como limitativos del alcance de la invención de ninguna manera ya que muchas variaciones y equivalentes que se abarcan en la presente invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica tras leer la presente descripción.

Estudios preclínicos

Efecto sobre la esofagitis por reflujo aguda en ratas

Se sometió a ayuno a ratas macho de 175-200 g de peso corporal durante 24 horas antes del experimento. Se permitió agua a voluntad. Con anestesia con éter, se realizó una incisión en el abdomen a lo largo de la línea media, y se ligaron simultáneamente tanto el píloro como la zona limítrofe (región de transición entre la panza y el cuerpo). Por consiguiente, se disminuyó enormemente la capacidad total del estómago de mantener el jugo gástrico, dando como resultado reflujo de jugo gástrico en el esófago. Tras la ligación del píloro y la zona limítrofe, se administraron los compuestos de prueba por vía intraduodenal (5 ml/kg), y se cerró el abdomen mediante sutura. Tras 3 horas, se sacrificaron las ratas mediante sobredosis con éter y se extirpó la parte gastroesofágica. Se puntuó macroscópicamente la lesión en el esófago torácico, usando un índice de lesión según los siguientes criterios: sin lesión como 0; edema como 1; enrojecimiento como 2; la longitud del área hemorrágica < 20 mm como 3; la longitud del área hemorrágica de 20 - 30 mm como 4; la longitud del área hemorrágica de 30 - 40 mm como 5; la longitud del área hemorrágica >40 mm o perforación como 6.

Se calcularon las dosis de los compuestos sometidos a prueba que redujeron el 50% de las lesiones de esófago (DE₅₀) y sus límites fiduciales para P = 0,05 a partir de la recta de regresión de dosis-respuesta. Los resultados obtenidos se proporcionan en la tabla 1.

Tabla 1: Efectos protectores de dexlorglutamida, omeprazol y su tratamiento de combinación en esofagitis por reflujo aguda en ratas con el píloro ligado

Grupo de tratamiento	Dosis (mg/kg)	Puntuación promedio de lesiones	% de efecto frente a control	DE ₅₀
Control	Solución salina	5,8	-	-
Dexloxiglumida	10	5,8	0	37,5 mg/kg
	20	4,8	17,2	
	40	2,6	51,7	
	60	2,2	62,1	
	100	0	100	
Omeprazol	0,1	5,6	3,4	5,4 mg/kg
	0,3	5,8	0	
	1,0	4,8	14,3	
	3,0	2,7	53,4	
Control	Solución salina	5,9	-	
Dexloxi.+omeprazol	10+0,3	3,8	35,6	(CR2017 + omeprazol 0,3 mg/kg) = 14,4 mg/kg
"	10+1,0	3,0	49,2	
"	20+0,3	2,1	64,4	
"	20+1,0	1,2	79,7	
"	40+0,3	1,2	79,7	
"	40+1,0	0	100	

- 5 Los efectos protectores calculados de dexloxiglumida y omeprazol administrados por separado fueron de 37,5 mg/kg y 5,4 mg/kg, respectivamente. El tratamiento de combinación de los dos compuestos produjo un aumento del efecto protector. La DE₅₀ calculada para el tratamiento de combinación fue de 14,4 mg/kg para dexloxiglumida más omeprazol (0,3 mg/kg) y de 9,8 mg/kg para dexloxiglumida más omeprazol (1 mg/kg), respectivamente.
- 10 En promedio, el tratamiento de combinación produjo un aumento sinérgico de la eficacia para ambos fármacos examinados. Por ejemplo, el tratamiento de combinación de dexloxiglumida 20 mg/kg más omeprazol 1 mg/kg produjo un efecto protector del 80% frente al 32% esperado, siendo este último la suma de los resultados obtenidos con los experimentos separados equivalentes, es decir, el 17,2 y el 14,3% del efecto protector.
- 15 Estudios clínicos (ejemplo de referencia)

Seguridad y eficacia de dexloxiglumida en el alivio de síntomas dispépticos

20 Para evaluar la seguridad y la eficacia de la dexloxiglumida en el alivio de síntomas dispépticos, se propuso llevar a cabo un estudio doble ciego, controlado por placebo en pacientes hombres y mujeres que tenían una historia documentada de dispepsia funcional (DF) y recibieron una dosis adecuada de un IBP durante al menos 4 semanas en el plazo de los 12 meses anteriores. Sólo serán elegibles para la inclusión pacientes que continúen experimentando síntomas de DF mientras sigan un ciclo de tratamiento adecuado con un inhibidor de la bomba de protones (IBP). La siguiente sinopsis describe el estudio en más detalle.

25 Se realizará un estudio con tratamiento de 8 semanas, prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, de dosis única, de grupos paralelos, multicéntrico para investigar la seguridad y la eficacia de 300 mg de dexloxiglumida dos veces al día para el alivio de síntomas dispépticos en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones.

5 Se incluirá un total de 200 pacientes hombres y mujeres (100 por grupo de tratamiento), de 18 años de edad o mayores, en este estudio con tratamiento de 8 semanas, prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, de grupos paralelos. Para participar, los pacientes deben haber recibido una dosis adecuada de un IBP durante ≥ 4 semanas durante los 12 meses anteriores sin alivio adecuado de los síntomas dispépticos y no tener evidencias endoscópicas de patología de la mucosa esofágica o gástrica en esofagogastroduodenoscopia (EGD) y deben tener síntomas de DF (dolor/molestia centrado en el abdomen superior, saciedad temprana, plenitud, meteorismo en el abdomen superior, náuseas, vómitos o arcadas y eructación) presentes durante ≥ 6 meses. Tras la entrada en el periodo de ensayo inicial, se normalizará la terapia de supresión de ácido de todos los pacientes a 10 40 mg de esomeprazol v.o. una vez al día (q.d.) y continuarán con este régimen a lo largo de los periodos de ensayo inicial de 4 a 6 semanas y de tratamiento doble ciego de 8 semanas.

15 Los pacientes entrarán en primer lugar en un periodo de ensayo inicial de 4 a 6 semanas, durante el cual usarán un diario electrónico para notificar la frecuencia y gravedad de sus síntomas dispépticos así como pirosis, regurgitación, pirosis durante la noche y regurgitación durante la noche. Con el fin de garantizar que los síntomas dispépticos/DF predominan sobre los síntomas de pirosis (si están presentes a pesar del tratamiento con IBP) también se evaluarán pirosis y regurgitación ácida diariamente durante el periodo de ensayo inicial de dos semanas. La descripción de los síntomas de pirosis ocasional de los pacientes en el nivel inicial también permitirá evaluar la posible eficacia de dexloriglumida para el alivio de estos síntomas que permanecen a pesar de la terapia con IBP adecuada. Para ser 20 elegible para la aleatorización, los pacientes que notifican pirosis y regurgitación durante el periodo de ensayo inicial deben demostrar que su pirosis y regurgitación son de menor gravedad y frecuencia que sus síntomas dispépticos.

25 Al final del periodo de ensayo inicial, los pacientes que cumplan criterios de frecuencia y gravedad de síntomas dispépticos especificados previamente (es decir, al menos dos síntomas dispépticos clasificados como "relevantes" o "graves" durante al menos dos días de cada semana) se aleatorizarán 1:1 para recibir dexloriglumida durante 8 semanas a una dosis de 300 mg dos veces al día o placebo. Por tanto, se evaluará la seguridad y la eficacia de dexloriglumida en el alivio de síntomas dispépticos y, más particularmente, de dispepsia funcional (DF).

REIVINDICACIONES

1. Uso de un antagonista de receptor de colecistocinina-1 para preparar un medicamento para el tratamiento terapéutico de un trastorno gastrointestinal en un paciente que no responde completamente a la terapia de supresión de ácido convencional, en el que dicho antagonista de receptor de colecistocinina-1 se administra en una cantidad eficaz para tratar dicho trastorno gastrointestinal, en el que el trastorno gastrointestinal es enfermedad por reflujo gastroesofágico, en el que el antagonista de receptor de colecistocinina-1 es (ácido R-4-(3,4-diclorobenzoilamino)-5-(N-3-metoxipropil-pentilamino)-5-oxo-pentanoico), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho tratamiento terapéutico comprende administrar una primera cantidad de dicho antagonista de receptor de colecistocinina-1 y una segunda cantidad de un inhibidor de la bomba de protones, siendo eficaces dichas cantidades primera y segunda en combinación en el tratamiento de al menos un síntoma de dicho trastorno gastrointestinal y en el que el inhibidor de la bomba de protones (IBP) es omeprazol.
2. Uso según la reivindicación 1, en el que dicho medicamento comprende una composición farmacéutica que comprende: (i) dicho antagonista de receptor de colecistocinina-1; y (ii) un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, en el que el antagonista de receptor de colecistocinina-1 está presente a una dosificación terapéuticamente eficaz.
3. Uso según la reivindicación 2, en el que en dicha composición farmacéutica el antagonista de receptor de colecistocinina-1 está presente a una dosificación de 10 a 1000 mg.
4. Uso según la reivindicación 2, en el que en dicha composición farmacéutica el antagonista de receptor de colecistocinina-1 está presente a una dosificación de 50 a 600 mg.
5. Uso según la reivindicación 2, en el que en dicha composición farmacéutica el antagonista de receptor de colecistocinina-1 está presente a una dosificación de 100 a 400 mg.
6. Uso según la reivindicación 1, en el que dicho antagonista de receptor de colecistocinina-1 y dicho inhibidor de la bomba de protones se administran conjuntamente.
7. Uso según la reivindicación 1, en el que dicho síntoma es esofagitis por reflujo aguda.
8. Producto que comprende (i) un antagonista de receptor de colecistocinina-1 y (ii) un inhibidor de la bomba de protones (IBP) como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento terapéutico de ERGE en un paciente que no responde completamente a la terapia de supresión de ácido convencional, en el que el antagonista de receptor de colecistocinina-1 es (ácido R-4-(3,4-diclorobenzoilamino)-5-(N-3-metoxipropil-pentilamino)-5-oxo-pentanoico) y el inhibidor de la bomba de protones es omeprazol, en el que dicho antagonista de receptor de colecistocinina-1 se administra en una cantidad eficaz para tratar dicho trastorno gastrointestinal y en el que dicho tratamiento terapéutico comprende administrar una primera cantidad de dicho antagonista de receptor de colecistocinina-1 y una segunda cantidad de dicho inhibidor de la bomba de protones, siendo eficaces dichas cantidades primera y segunda en combinación en el tratamiento de al menos un síntoma de dicho trastorno gastrointestinal.