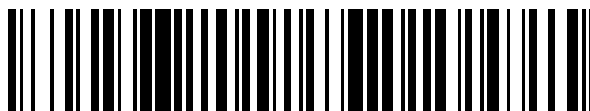


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 369**

51 Int. Cl.:

A61K 31/557 (2006.01)

A61P 1/10 (2006.01)

C07D 311/94 (2006.01)

C07C 53/23 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2002** **E 10010211 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.09.2014** **EP 2298314**

54 Título: **Unidad de dosificación que incluye un análogo de prostaglandina para el tratamiento del estreñimiento**

30 Prioridad:

14.11.2001 US 331316 P

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

05.12.2014

73 Titular/es:

SUCAMPO AG (100.0%)
Baarerstrasse 22
6300 Zug, CH

72 Inventor/es:

UENO, RYUJI y
PATCHEN, MYRA L.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 524 369 T3

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

DESCRIPCIÓN

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

5 **Campo técnico**

La presente invención se relaciona con una nueva unidad de dosificación de un análogo de prostaglandina halogenado para el tratamiento y la prevención del estreñimiento en pacientes humanos.

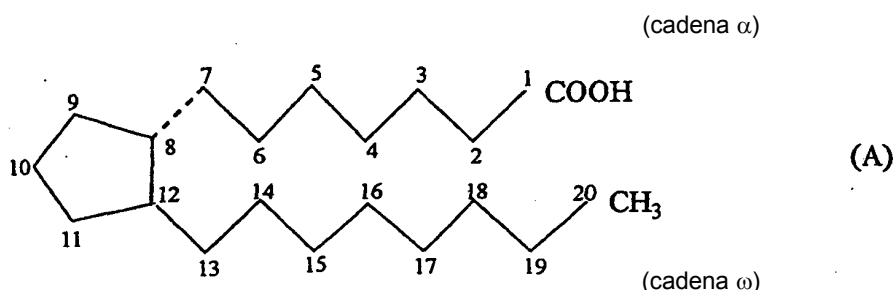
10 **Técnica anterior**

Se define el estreñimiento, en general, como un paso de heces poco frecuente y difícil. Los informes médicos estiman que una de cada 50 personas en los Estados Unidos sufre de estreñimiento, lo que hace de él uno de los trastornos más comunes entre los americanos. Es más probable que el estreñimiento afecte a mujeres que a hombres, y es más probable que se produzca en adultos de más edad, mostrando un aumento exponencial después de los 65 años de edad. La incidencia real del estreñimiento es probablemente superior a lo reportado, ya que muchos individuos lo sufren en casa sin buscar atención profesional.

Aunque en algunos casos el estreñimiento puede estar causado por obstrucción, la mayor parte del estreñimiento puede estar asociado a factores tales como una dieta pobre en fibras solubles e insolubles, ejercicio inadecuado, uso de medicación (en particular, analgésicos opiáceos, antidepresivos anticolinérgicos, antihistamínicos y alcaloides de la vinca), trastornos intestinales, trastornos neuromusculares, trastornos metabólicos, pobre presión abdominal o atonía muscular.

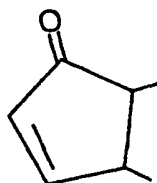
Ha sido difícil establecer una definición cuantitativa precisa del estreñimiento debido a la amplia gama de hábitos intestinales "formales" percibidos, así como a la diversa variedad de síntomas y signos asociados al estreñimiento. La FDA ha reconocido la necesidad de tratamiento prescriptivo del estreñimiento ocasional.

Las prostaglandinas (a las que de aquí en adelante se hará referencia como PG) son miembros de la clase de los ácidos carboxílicos orgánicos, que están contenidos en tejidos u órganos de humanos u otros mamíferos y exhiben una amplia variedad de actividad fisiológica. Las PG que se encuentran en la naturaleza (PG primarias) tienen generalmente un esqueleto de ácido prostanoico, como se muestra en la fórmula (A):

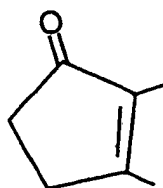


Las PG se clasifican en varios tipos según la estructura y los sustituyentes sobre el anillo de cinco miembros, por ejemplo,

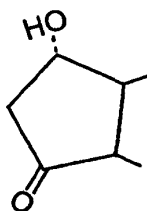
Prostaglandinas de la serie A (PGA):



Prostaglandinas de la serie B (PGB):

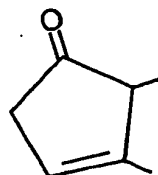


Prostaglandinas de la serie C (PGC):



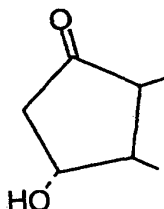
5

Prostaglandinas de la serie D (PGD):



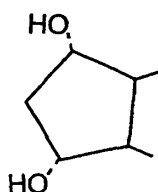
10

Prostaglandinas de la serie E (PGE):



15

Prostaglandinas de la serie F (PGF):



20

y similares. Además, se clasifican en PG₁, que contienen un doble enlace 13,14; PG₂, que contienen dobles enlaces 5,6 y 13,14, y PG₃, que contienen dobles enlaces 5,6, 13,14 y 17,18. Se sabe que las PG tienen diversas actividades farmacológicas y fisiológicas, por ejemplo, vasodilatación, inducción de la inflamación, agregación plaquetaria, estimulación de la musculatura uterina, estimulación de la musculatura intestinal, efecto antiulceroso y similares. Las principales prostaglandinas producidas en el sistema gastrointestinal (GI) humano son las de las series E, I y F (Sellin, *Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. (WB Saunders Company, 1998); Robert, *Physiology of the Gastrointestinal Tract* 1407-1434 (Raven, 1981); Rampton, *Prostaglandins: Biology and Chemistry of Prostaglandins and Related Eicosanoids* 323-344 (Churchill Livingstone, 1988); Hawkey *et al.*, *Gastroenterology*, 89: 1162-1188 (1985); Eberhart *et al.*, *Gastroenterology*, 109: 285-301 (1995)).

25

30

En condiciones fisiológicas normales, las prostaglandinas endógenamente producidas tienen un importante papel en el mantenimiento de la función GI, incluyendo la regulación de la motilidad y el tránsito intestinal y la regulación de la consistencia fecal. (Sellin, *Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. (WB Saunders Company, 1998); Robert, *Physiology of the Gastrointestinal Tract* 1407-1434 (Raven, 1981); Rampton,

Prostaglandins: Biology and Chemistry of Prostaglandins and Related Eicosanoids 323-344 (Churchill Livingstone, 1988); Hawkey *et al.*, Gastroenterology, 89: 1162-1188 (1985); Eberhart *et al.*, Gastroenterology, 109: 285-301 (1995); Robert, Adv Prostaglandin Thromboxane Res, 2:507-520 (1976); Main *et al.*, Postgrad Med J, 64 Suppl 1: 3-6 (1988); Sanders, Am J Physiol, 247: G117 (1984); Pairet *et al.*, Am J Physiol., 250 (3 pt 1): G302-G308 (1986);
 5 Gaginella, Textbook of Secretory Diarrhea 15-30 (Raven Press, 1990)). Cuando se administran en dosis farmacológicas, tanto la PGE₂ como la PGF_{2α} han mostrado estimular el tránsito intestinal y provocar diarrea (Robert, Physiology of the Gastrointestinal Tract 1407-1434 (Raven, 1981); Rampton, Prostaglandins: Biology and Chemistry of Prostaglandins and Related Eicosanoids 323-344 (Churchill Livingstone, 1988); Robert, Adv Prostaglandin Thromboxane Res, 2:507-520 (1976)). Además, el efecto colateral más comúnmente reportado del
 10 misoprostol, un análogo de PGE₁ desarrollado para el tratamiento de la enfermedad de la úlcera péptica, es la diarrea (Monk *et al.*, Drugs 33 (1): 1-30 (1997)).

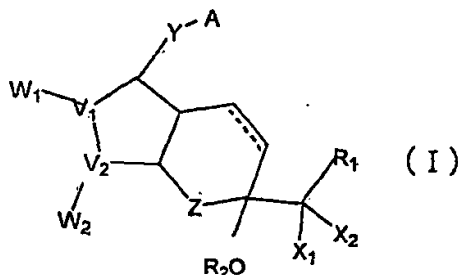
La PGE o la PGF pueden estimular los intestinos y causar contracción intestinal, pero el efecto de enteroacumulación es pobre. Por consiguiente, es imposible usar PGE o PGF como catárticos, debido a efectos
 15 colaterales, tales como dolor de estómago, causados por la contracción intestinal.

Se ha dicho que múltiples mecanismos, incluyendo la modificación de las respuestas de los nervios entéricos, la alteración de la contracción del músculo liso, la estimulación de la secreción mucosa, la estimulación del transporte
 20 iónico celular (en particular el transporte de Cl⁻ electrogénico) y el aumento del volumen del fluido intestinal, contribuyen a los efectos GI de las prostaglandinas (Robert, Physiology of the Gastrointestinal Tract 1407-1434 (Raven, 1981); Rampton, Prostaglandins: Biology and Chemistry of Prostaglandins and Related Eicosanoids 323-344 (Churchill Livingstone, 1988); Hawkey *et al.*, Gastroenterology, 89: 1162-1188 (1985); Eberhart *et al.*, Gastroenterology, 109: 285-301 (1995); Robert, Adv Prostaglandin Thromboxane Res, 2:507-520 (1976); Main *et al.*, Postgrad Med J, 64 Suppl 1: 3-6 (1988); Sanders, Am J Physiol, 247: G117 (1984); Pairet *et al.*, Am J Physiol, 250 (3
 25 pt 1): G302-G308 (1986); Gaginella, Textbook of Secretory Diarrhea 15-30 (Raven Press, 1990); Federal Register Vol. 50, N° 10 (GPO, 1985); Pierce *et al.*, Gastroenterology 60 (1) : 22-32 (1971); Beubler *et al.*, Gastroenterology, 90: 1972 (1986); Clarke *et al.*, Am J Physiol 259: G62 (1990); Hunt *et al.*, J Vet Pharmacol Ther, 8 (2): 165-173 (1985); Dajani *et al.*, Eur J Pharmacol, 34(1): 105-113 (1975); Sellin, Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management 1451-1471 (WB Saunders Company, 1998)). Se ha visto
 30 adicionalmente que las prostaglandinas tienen efectos citoprotectores (Sellin, Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management (WB Saunders Company, 1998); Robert, Physiology of the Gastrointestinal Tract 1407-1434 (Raven, 1981); Robert, Adv Prostaglandin Thromboxane Res 2:507-520 (1976); Wallace *et al.*, Aliment Pharmacol Ther 9: 227-235 (1995)).

La Patente Estadounidense N° 5.317.032 de Ueno *et al.* describe catárticos análogos de prostaglandinas, incluyendo la existencia de tautómeros bicíclicos, y la Patente Estadounidense N° 6.414.016 de Ueno describe los tautómeros
 35 bicíclicos como poseedores de una pronunciada actividad como agentes antiestreñimiento. Los tautómeros bicíclicos, substituidos por uno o más átomos de halógeno, pueden ser empleados en pequeñas dosis para aliviar el estreñimiento. En la posición C-16, especialmente, se pueden emplear átomos de flúor en pequeñas dosis para
 40 aliviar el estreñimiento. No se conocen, sin embargo, las dosis a las cuales estos análogos de prostaglandinas son óptimamente efectivos. Más aún, se necesita determinar el rango en el que los análogos de PG son seguros pero ejercen efectos terapéuticos. Serán necesarios estudios clínicos de rango de dosis para evaluar la seguridad y la tolerancia de los análogos de PG.

EE.UU. 5.739.161 A describe una composición farmacéutica para el tratamiento de la enfermedad hepatobiliar con
 45 reducidos efectos colaterales, tales como diarrea, que contiene 16,16-difluoro-15-ceto-PG que tienen al menos un grupo metilo o grupo etilo sobre el átomo de carbono en la posición 17 ó 18 o adyacente al grupo metilo terminal de la cadena omega como componente esencial.

WO 02/20007 A1 describe una composición antiestreñimiento que contiene un compuesto bicíclico halogenado
 50 como principio activo en una proporción de estructura bicíclica/monocíclica de al menos 1:1. El compuesto bicíclico halogenado está representado por la siguiente Fórmula (I), donde X₁ y X₂ preferiblemente son ambos átomos de flúor. Se dice que la composición es útil para tratar el estreñimiento sin efectos colaterales substantivos, tales como el dolor de estómago.



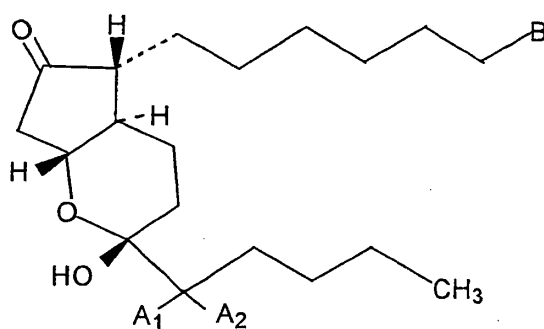
WO 02/089812 A1 describe una composición para el tratamiento del estreñimiento inducido por fármacos que contiene un compuesto de 15-cetoprostaglandina como principio activo. Se dice que la composición tiene una potente acción antagonista frente al estreñimiento inducido por fármacos sin pérdida substancial del efecto principal del fármaco.

Divulgación de la invención

Es, por lo tanto, un objeto de esta invención proporcionar una formulación de dosificación y un enfoque terapéutico factible para aliviar y prevenir el estreñimiento en pacientes humanos.

Es decir, la presente invención proporciona una unidad de dosificación para uso en el alivio o la prevención del estreñimiento en un paciente humano consistente en

(i) un análogo de prostaglandina (PG) representado por la Fórmula (I) y/o su tautómero en el rango de aproximadamente 6-72 μg ;



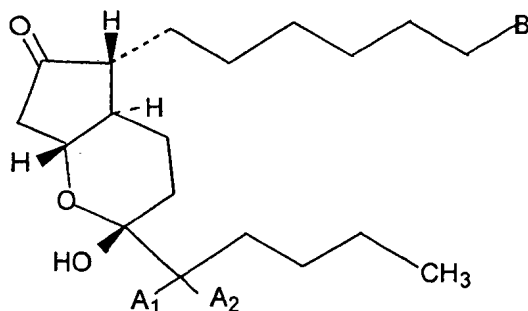
Fórmula (I)

donde A_1 y A_2 son los mismos o diferentes átomos de halógeno y

B es $-\text{COOH}$, incluyendo sus sales, ésteres o amidas farmacéuticamente aceptables, y
(ii) un excipiente farmacéuticamente adecuado,

donde dicha unidad de dosificación es administrada suficientes veces al día como para que la dosis diaria total del análogo de PG sea de aproximadamente 48-72 μg .

La presente invención también proporciona una unidad de dosificación que contiene un análogo de prostaglandina (PG) representado por la Fórmula (I) y/o sus tautómeros y un excipiente farmacéuticamente adecuado, donde la unidad de dosificación contiene dicho análogo de PG en una cantidad de aproximadamente 24 μg ;



Fórmula (I)

donde A_1 y A_2 son átomos de flúor y

B es $-\text{COOH}$, incluyendo sus sales, ésteres o amidas farmacéuticamente aceptables.

Según la invención, el análogo de PG halogenado de fórmula (I) está preferiblemente halogenado con átomos de flúor para tener un efecto catártico. La unidad de dosificación de la invención contiene el análogo de PG de fórmula (I) y/o su tautómero en un rango de aproximadamente 6-96 μg por unidad. También se prefiere una dosis diaria total de aproximadamente 24-72 μg . Por ejemplo, la dosis diaria total preferible del análogo de PG es de aproximadamente 48 μg .

Según la invención, el excipiente farmacéutico puede ser preferiblemente un ácido graso de cadena media, para obtener una unidad de dosificación para administración oral.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1. Gráfico del número medio diario de deposiciones espontáneas en la población que se intenta tratar. Se valoraron las deposiciones diarias para las dosis de 0 µg, 24 µg, 48 µg y 72 µg de Compuesto A durante 0, 1, 2 y 3 semanas de medicación.

En el gráfico, []=valor de p global estadísticamente significativo basado en una prueba de Cochran-Mantel Haenszel (CMH) usando puntuaciones ridit modificadas, controlando en cuanto a sitio y usando el procedimiento de múltiples pruebas secuencialmente rechazantes modificado de Shaffer. *=comparación por parejas estadísticamente significativa basada en una prueba de Cochran-Mantel Haenszel (CMH) que compara el placebo con el fármaco activo usando puntuaciones ridit modificadas, controlando en cuanto a sitio y usando el procedimiento de múltiples pruebas secuencialmente rechazantes modificado de Shaffer.

Figura 2. Gráfico del número medio semanal de deposiciones espontáneas en la población que se intenta tratar. Se comparó el número medio de deposiciones a través de los diferentes grupos de tratamiento durante la semana 0, la semana 1, la semana 2 y la semana 3.

En el gráfico, []=valor de p global estadísticamente significativo basado en una prueba de Cochran-Mantel Haenszel (CMH) usando puntuaciones ridit modificadas, controlando en cuanto a sitio y usando el procedimiento de múltiples pruebas secuencialmente rechazantes modificado de Shaffer. *=comparación por parejas estadísticamente significativa basada en una prueba de Cochran-Mantel Haenszel (CMH) que compara el placebo con el fármaco activo usando puntuaciones ridit modificadas, controlando en cuanto a sitio y usando el procedimiento de múltiples pruebas secuencialmente rechazantes modificado de Shaffer. La línea discontinua representa la línea de corte para el estreñimiento, definida como <3 deposiciones espontáneas por semana.

Figura 3. Gráfico de la eficacia del fármaco del estudio en la población que se intenta tratar. Se clasificó la eficacia del fármaco del estudio para los diferentes grupos de tratamiento en una escala de 0-4, siendo 4 el más eficaz.

En el gráfico, []=valor de p global estadísticamente significativo basado en una prueba de Cochran-Mantel Haenszel (CMH) usando puntuaciones ridit modificadas, controlando en cuanto a sitio y usando el procedimiento de múltiples pruebas secuencialmente rechazantes modificado de Shaffer. *=comparación por parejas estadísticamente significativa basada en una prueba de Cochran-Mantel Haenszel (CMH) que compara el placebo con el fármaco activo usando puntuaciones ridit modificadas, controlando en cuanto a sitio y usando el procedimiento de múltiples pruebas secuencialmente rechazantes modificado de Shaffer. Escala de clasificación: 0=en absoluto efectivo, 1=algo efectivo, 2=moderadamente efectivo, 3=bastante efectivo y 4=extremadamente efectivo.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una unidad de dosificación para una composición antiestreñimiento que contiene un análogo de prostaglandina halogenado como principio activo.

Se piensa que los catárticos actúan mediante la combinación de uno o más mecanismos para aumentar el contenido acuoso de las heces y promover la transferencia del contenido en el intestino. Los análogos de prostaglandina halogenados de fórmula (I) parecen aliviar el estreñimiento principalmente actuando sobre la mucosa intestinal para efectuar la transferencia de electrolitos y agua desde las paredes intestinales hacia los vasos sanguíneos y/o desde los vasos sanguíneos hacia el intestino. Esto da como resultado una reducida absorción de agua y/o una mayor secreción de agua a través del intestino, un mayor pool de agua intraintestinal y una transferencia del contenido intraintestinal.

Los presentes inventores han descubierto un régimen de dosificación y formulaciones adecuadas de análogos de prostaglandina halogenados para el tratamiento y la prevención del estreñimiento. Se describe aquí una unidad de dosificación que comprende un análogo de PG y un excipiente farmacéuticamente adecuado.

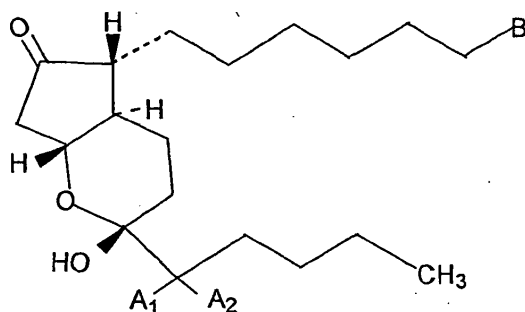
Preparación de una unidad de dosificación

La unidad de dosificación comprende un análogo de prostaglandina de fórmula (I) y un excipiente farmacéuticamente adecuado. La cantidad del análogo de PG presente en la unidad de dosificación es típicamente de aproximadamente 6-96 µg. Tal como se usa aquí, el término "aproximadamente", cuando se usa conjuntamente con una unidad de medida, puede ser definido como +/- 30% y +/- 20%, preferiblemente +/- 10%. Por ejemplo, el rango de aproximadamente 6-96 µg preferiblemente significa el rango de 5,4-105,6 µg. La dosis preferida es de aproximadamente 24-72 µg. En una realización más preferida, la dosis es de aproximadamente 24-60 µg. Por

ejemplo, la dosis de dicha composición halogenada puede ser de aproximadamente 48 µg. La unidad de dosificación de la invención puede ser usada para remedios de tratamiento y prevención del estreñimiento para humanos.

(i) Análogos de PG

El análogo de PG en la presente invención está representado por la fórmula (I):



Fórmula (I)

donde A₁ y A₂ son átomos de halógeno y B es -COOH, o una sal, éster o amida del mismo farmacéuticamente aceptable.

El término "halógeno" es usado convencionalmente para incluir átomos de flúor, cloro, bromo y yodo. Son átomos de halógeno particularmente preferibles para A₁ y A₂ los átomos de flúor.

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

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

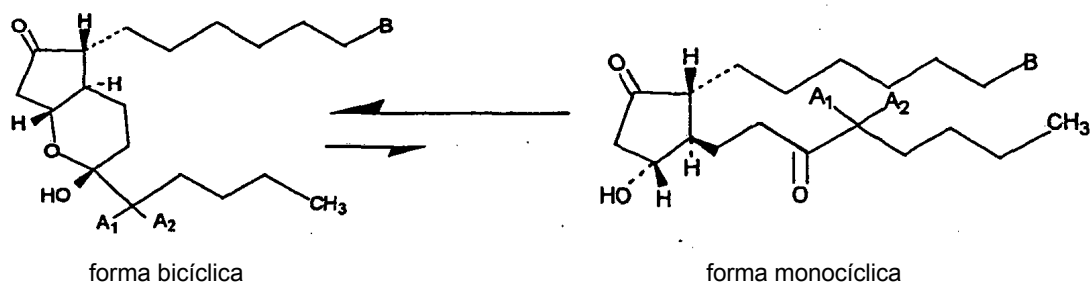
Las amidas preferidas son las metil-, etil-, propil-, isopropil- y butil-amidas.

En una realización preferida, la unidad de dosificación contiene un análogo de PG de fórmula (I) en donde A₁ y A₂ son átomos de flúor. Es aún más preferida aquella en la que B es -COOH.

Una unidad de dosificación, tal como se define aquí, es una unidad de análogo de PG halogenado para ser administrada. Se pueden administrar unidades de dosificación únicas o múltiples que constituyan la dosis, es decir, una cantidad de análogo de PG halogenado que produzca el efecto catártico deseado.

El principio activo de esta invención existe como un compuesto bicíclico en estado sólido, pero forma parcialmente un tautómero del compuesto anterior cuando se disuelve en un solvente. En ausencia de agua, los compuestos representados por la fórmula (I) existen predominantemente en forma del compuesto bicíclico. En medios acuosos, se cree que se producen uniones de hidrógeno entre, por ejemplo, la posición cetona en la posición C-15, bloqueando así la formación del anillo bicíclico. Además, se piensa que los átomos de halógeno en la posición C-16 promueven la formación del anillo bicíclico. El tautomerismo entre el hidroxilo en la posición C-11 y el resto ceto en la posición C-15, mostrado más adelante, es especialmente significativo en el caso de compuestos que tienen un enlace sencillo 13,14 y dos átomos de flúor en la posición C-16.

Por consiguiente, la unidad de dosificación de la presente invención puede incluir isómeros de los compuestos análogos de PG halogenados. Por ejemplo, tautómeros monocíclicos que tienen un grupo ceto en la posición C-15 y átomos de halógeno en la posición C-16.



Un compuesto preferido según la invención en su forma monocíclica puede ser denominado como 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-PGE₁, según la nomenclatura convencional de prostaglandinas.

(ii) El excipiente farmacéuticamente adecuado

Según la invención, la unidad de dosificación de la invención puede ser formulada de cualquier forma. El excipiente farmacéuticamente adecuado puede ser, por lo tanto, seleccionado dependiendo de la forma deseada de la unidad de dosificación. Según la invención, "excipiente farmacéuticamente adecuado" significa una sustancia inerte que resulta adecuada para la forma combinada con el principio activo de la invención.

Por ejemplo, una composición sólida para administración oral de la presente invención puede incluir tabletas, preparaciones, gránulos y similares. En dicha composición sólida, se pueden mezclar uno o más principios activos con al menos un diluyente inactivo, por ejemplo, lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona, aluminato metasilicato de magnesio y similares. Según la operación habitual, la composición puede contener aditivos distintos del diluyente inactivo, por ejemplo, un lubricante, tal como estearato de magnesio; un desintegrante, tal como gluconato de calcio fibroso; un estabilizador, tal como ciclodextrina, por ejemplo, α -, β - o γ -ciclodextrina; ciclodextrina eterificada, tal como dimetil- α -, dimetil- β -, trimetil- β - o hidroxipropil- β -ciclodextrina; ciclodextrina ramificada, tal como glucosil- y maltosil-ciclodextrina; ciclodextrina formilada, ciclodextrina que contiene azufre; fosfolípido y similares. Cuando se usan las anteriores ciclodextrinas, se puede formar a veces un compuesto de inclusión con ciclodextrinas para aumentar la estabilidad. De manera alternativa, se puede usar a veces fosfolípido para formar liposomas, lo que da como resultado una mayor estabilidad.

Las tabletas o las píldoras pueden estar revestidas con una película soluble en el estómago o en el intestino, tal como azúcar, gelatina, hidroxipropilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, según sea necesario. Además, pueden formarse como cápsulas con sustancias absorbibles, tales como gelatinas. Preferiblemente, la unidad de dosificación es formulada en una cápsula de gelatina blanda con contenidos líquidos del análogo de PG halogenado y un triglicérido de ácido graso de cadena media. Como ejemplos del triglicérido de ácido graso de cadena media usado en la presente invención, se incluye un triglicérido de un ácido graso saturado o insaturado de 6-14 átomos de carbono que puede tener una cadena ramificada. Un ácido graso preferido es un ácido graso saturado de cadena lineal, por ejemplo el ácido capríco (C6), el ácido caprílico (C8), el ácido cáprico (C10), el ácido láurico (C12) y el ácido mirístico (C14). Además, se pueden usar dos o más triglicéridos de ácidos grasos de cadena media en combinación. Se desvelan otros excipientes adecuados en la solicitud PCT publicada WO 01/27099.

Una composición líquida para administración oral puede ser una emulsión, una solución, una suspensión, un jarabe o un elixir farmacéuticamente aceptable, así como un diluyente inactivo generalmente utilizado. Dicha composición puede contener, además del diluyente inactivo, adyuvantes tales como lubricantes y suspensiones, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, conservantes, solubilizadores, antioxidantes y similares. Los detalles de los aditivos pueden ser seleccionados entre los descritos en cualquier libro de texto general en el ámbito farmacéutico. Dichas composiciones líquidas pueden estar directamente encerradas en cápsulas blandas. Como soluciones para administración parenteral, por ejemplo, supositorios, enemas y similares, según la presente invención, se incluyen soluciones, suspensiones, emulsiones, detergentes y similares acuosos o no acuosos estériles. La solución y suspensión acuosas incluyen, por ejemplo, agua destilada, suero fisiológico y solución de Ringer.

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

La unidad de dosificación de la presente invención es aceptable parenteralmente; sin embargo, se prefiere la vía oral. La sustancia de ensayo es preferiblemente disuelta en Panacet 800 (triglicérido de ácido graso de cadena

media fabricado por Nippon Oil & Fat Co., Ltd., Amagasaki, Japón) e introducida en una cápsula (cada cápsula contiene 200 µl de la mezcla).

Un método para tratar el estreñimiento

La invención proporciona además un método para aliviar o prevenir el estreñimiento en un paciente humano, que consiste en administrar al paciente una unidad de dosificación que contiene (i) un análogo de PG representado por la Fórmula (I) o sus tautómeros en una cantidad de aproximadamente 6-96 µg y (ii) un excipiente farmacéuticamente adecuado. A₁ y A₂ del análogo de PG representado por la Fórmula (I) son átomos de halógeno y B es -COOH. O una sal, éster o amida del mismo farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, los átomos de halógeno son átomos de flúor.

Según el método de la invención, la unidad de dosificación de la presente invención puede ser administrada sistémica o localmente por medio de administración oral o parental, incluyendo un supositorio, un enema y similares. Se pueden administrar unidades de dosificación simples o múltiples para alcanzar la dosis deseada.

Preferiblemente, la dosis diaria total del análogo de PG es de aproximadamente 24-72 µg. También preferiblemente, la dosis diaria total del análogo de PG es de aproximadamente 24-60 µg. Aún más preferiblemente, la dosis diaria total del análogo de PG es de aproximadamente 48 µg. La dosis puede variar en cierta medida, a discreción del médico, dependiendo de la edad y del peso del paciente, de las condiciones, del efecto terapéutico, de la vía de administración, del tiempo de tratamiento y similares.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención, pero en modo alguno pretenden limitar el alcance de esta invención. Se usan las siguientes abreviaturas en los ejemplos que se dan a continuación:

SA Suceso adverso
IDT Intención de tratamiento
PO Per os (oralmente)
SP Según protocolo
ES Evaluable en cuanto a seguridad

Todos los pacientes aleatorizados que tomaron al menos una dosis de la medicación del estudio doble ciego constituían la población evaluable en cuanto a seguridad (ES). Estos pacientes fueron incluidos en los datos demográficos, en los datos característicos basales y en el análisis de seguridad. Para la eficacia, se usó el mismo conjunto de datos, y se hace referencia a ella como la población con intención de tratamiento (IDT). Los pacientes que no cumplieron con el régimen de tratamiento o que tomaron una medicación concomitante no aprobada fueron considerados como violadores del protocolo. También se llevaron a cabo análisis de eficacia clave sobre la población según protocolo (SP), que excluían todos los datos para las semanas afectadas para los violadores del protocolo. Los pacientes cuyos tratamientos fueron ajustados fueron analizados en su grupo de tratamiento original (es decir, como aleatorizados).

Ejemplo 1 - Estudios de dosificación en Fase I

Se evaluaron la seguridad y la tolerancia del Compuesto A (13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-PGE₁) oral en 16 voluntarios en un estudio en Fase I de una sola dosis (Fase Ia) a dosis por persona crecientes de 6 µg, 12 µg, 24 µg, 48 µg, 72 µg y 96 µg en comparación y en 24 voluntarios en un estudio de Fase I de múltiples dosis (Fase Ib) a dosis por persona crecientes de 24 µg, 30 µg y 36 µg de Compuesto A administrado tres veces al día (TID) (es decir, dosis diarias totales por persona de 72 µg, 90 µg y 108 µg) durante 6 días. Sólo las dosis diarias totales del análogo de PG de aproximadamente 48-72 µg son según la invención.

La toxicidad limitante de dosis en los estudios de Fase I era la náusea. La dosis única por persona máxima tolerada del Compuesto A era de 96 µg y la dosis múltiple por persona máxima tolerada del Compuesto A era de 36 µg tomados TID (es decir, una dosis diaria total de 108 µg).

Estudio de dosis creciente única

96 µg era la dosis única máxima tolerada de Compuesto A oral. En el estudio de Fase Ia, no se produjeron sucesos adversos serios (SAS) a ningún nivel de dosis, pero hubo un total de 49 SA. Éstos aparecieron en 13 de los 17 voluntarios y se resolvieron todos ellos. Los voluntarios que recibieron placebo experimentaron cinco SA. La mayoría de los SA pudieron ser categorizados como respuestas o sucesos comúnmente reportados en las pruebas clínicas de Fase I (tales como dolor de cabeza y mareos) o como respuestas farmacodinámicas esperadas del Compuesto A (tales como heces sueltas, diarrea y calambres abdominales).

El número de sucesos adversos aumentaba con la dosis. El aumento en la frecuencia y en la severidad de los SA encontrado entre los cuatro primeros incrementos de dosis y los dos incrementos finales de dosis, junto con el aumento en los SA entre los dos incrementos finales de dosis, sugería que 96 µg era la dosis única máxima tolerada de Compuesto A por vía oral.

Se valoró la frecuencia de deposiciones durante el período de 24 horas tras la dosificación para cada grupo de nivel de dosis. Se experimentaron deposiciones en el grupo del placebo y en todos los grupos de dosis activa. Hubo una tendencia a un aumento en las deposiciones en los sujetos tratados con el Compuesto A en comparación con los tratados con el placebo. Los efectos más llamativos fueron observados en los sujetos tratados al nivel de dosis de 96 µg. En comparación con sólo tres de doce sujetos que experimentaron deposiciones en el grupo del placebo, los seis sujetos del grupo de 96 µg de Compuesto A experimentaron deposiciones. Además, el número medio de deposiciones por sujeto en este grupo del Compuesto A (1,5) era tres veces mayor que el número medio de deposiciones por sujeto en el grupo del placebo (0,5).

Estudio de dosis crecientes múltiples

Se determinó que el Compuesto A era óptimo cuando se administraba a la dosis de 24 µg TID, y se determinó que era seguro y tolerable hasta 36 µg cuando se administraba TID durante al menos 6 días. Los SA experimentados fueron los asociados a la acción farmacológica esperada del Compuesto A. Sin embargo, dado que se alcanzó el número total máximo de deposiciones al nivel de dosis de 24 µg, y que las dosis crecientes no iban asociadas a un aumento en los efectos farmacodinámicos, pero iban asociadas a un incremento en el perfil de SA, se determinó que el nivel de dosis de 24 µg era la dosis eficaz mejor tolerada en voluntarios sanos.

Los voluntarios no experimentaron SAS. El efecto colateral limitante de dosis principal observado durante el estudio fue la náusea. Al nivel de dosis de 24 µg, un voluntario tuvo tres accesos de náuseas, y al nivel de dosis de 30 µg, dos voluntarios experimentaron un total de tres accesos de náuseas. Al nivel de dosis de 36 µg, hubo un notable aumento en la incidencia de náuseas, siendo experimentados trece accesos de náuseas por cinco de seis voluntarios dosificados a este nivel. Además de esto, un voluntario al nivel de 36 µg experimentó doce episodios de diarrea o heces blandas, dos episodios de náuseas y tres episodios de calambres abdominales durante el período de dosificación. Todos los signos vitales y las mediciones de ECG fueron normales a lo largo del período de estudio y no se observaron anomalías del sistema nervioso central o físicas. Se determinó que el nivel de dosis de 36 µg era la dosis oral múltiple máxima tolerada para el régimen de tratamiento TID.

Se valoró también la frecuencia de las deposiciones en este estudio. Al igual que en el estudio de dosis creciente única de Fase I, los grupos de tratamiento con el Compuesto A exhibían más deposiciones que el grupo del placebo. Se experimentó un total de 193 deposiciones en este estudio. De éstas, 31 se produjeron en el grupo del placebo, 70 en el grupo de 24 µg, 51 en el grupo de 30 µg y 41 en el grupo de 36 µg.

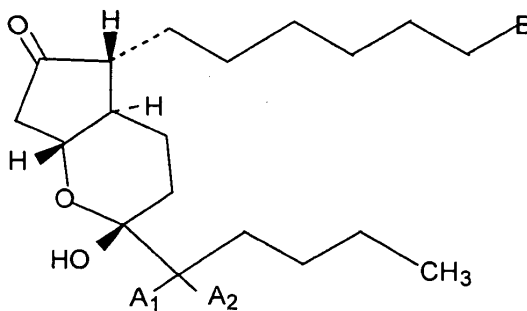
Ejemplo 2. Estudios de dosificación en Fase II

Los pacientes aptos fueron tratados con placebo o con dosis diarias totales de 24 µg, 48 µg o 72 µg de Compuesto A durante 21 días. Se tomó una cápsula de placebo o de Compuesto A 3 veces cada día (AM, mediodía y PM). El Compuesto A fue administrado como cápsulas orales de 24 µg. Los pacientes a los que se asignó la dosis diaria total de 24 µg de Compuesto A tomaron una cápsula de Compuesto A AM y una cápsula correspondiente de placebo tanto a mediodía como PM; los pacientes a los que se asignó la dosis diaria total de 48 µg de Compuesto A tomaron una cápsula de Compuesto A tanto AM como PM y una cápsula correspondiente de placebo a mediodía; los pacientes a los que se asignó la dosis diaria total de 72 µg de Compuesto A tomaron una cápsula de Compuesto A AM, a mediodía y PM.

En base a los resultados de eficacia global, dosis de Compuesto A de sólo 24 µg tendían a aliviar el estreñimiento; sin embargo, en base a los análisis estadísticos, la dosis eficaz mínima de Compuesto A era de 48 µg al día. En comparación con el tratamiento con placebo, los pacientes que tomaron 48 µg o 72 µg de Compuesto A experimentaron incrementos estadísticamente significativos en el número medio diario de deposiciones espontáneas en la Semana 1 y la Semana 2. La administración de 48 µg o 72 µg de Compuesto A produjo un aumento estadísticamente significativo en la proporción de pacientes que tuvieron una deposición espontánea el Día 1. Se observaron mejoras estadísticamente significativas en la consistencia de las heces en todos los puntos de tiempo posbasales en pacientes que tomaron 48 µg y 72 µg de Compuesto A. Se observaron mejoras estadísticamente significativas en la severidad del estreñimiento en la Semana 3 en pacientes que tomaron 48 µg de Compuesto A y en las Semanas 2 y 3 en pacientes que tomaron 72 µg de Compuesto A.

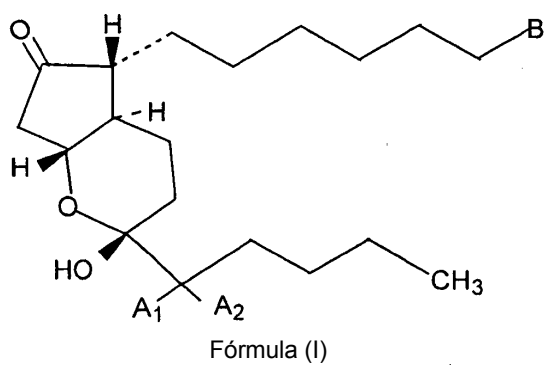
REIVINDICACIONES

1. Una unidad de dosificación para uso en el alivio o la prevención del estreñimiento en un paciente humano, que comprende un análogo de prostaglandina (PG) representado por la Fórmula (I) y/o sus tautómeros y un excipiente farmacéuticamente adecuado, donde la unidad de dosificación contiene dicho análogo de PG en una cantidad de aproximadamente 6-72 μg :



Fórmula (I)

- donde A_1 y A_2 son los mismos o diferentes átomos de halógeno y B es $-\text{COOH}$, incluyendo sus sales, ésteres o amidas farmacéuticamente aceptables, y donde dicha unidad de dosificación es administrada suficientes veces al día como para que la dosis diaria total del análogo de PG sea de aproximadamente 48-72 μg .
2. La unidad de dosificación de la reivindicación 1, donde dicho análogo de PG es un tautómero monocíclico de fórmula (I).
3. La unidad de dosificación de la reivindicación 1 ó 2, donde A_1 y A_2 son átomos de flúor.
4. La unidad de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde B es $-\text{COOH}$.
5. La unidad de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde dicho análogo de PG está presente en aproximadamente 24-72 μg .
6. La unidad de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde dicho análogo de PG está presente en aproximadamente 48-60 μg .
7. La unidad de dosificación de la reivindicación 6, donde dicho análogo de PG está presente en aproximadamente 24-48 μg .
8. La unidad de dosificación de la reivindicación 7, donde dicho análogo de PG está presente en aproximadamente 24 μg .
9. La unidad de dosificación de la reivindicación 1, donde dicha dosis diaria total del análogo de PG es de aproximadamente 48 μg .
10. La unidad de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde dicho excipiente farmacéuticamente adecuado es oralmente aceptable.
11. La unidad de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde dicho excipiente farmacéuticamente adecuado es un triglicérido de ácido graso de cadena media.
12. Una unidad de dosificación que comprende un análogo de prostaglandina (PG) representado por la Fórmula (I) y/o sus tautómeros y un excipiente farmacéuticamente adecuado, donde la unidad de dosificación contiene dicho análogo de PG en una cantidad de aproximadamente 24 μg :



donde A_1 y A_2 son átomos de flúor y
 B es $-COOH$, incluyendo sus sales, ésteres o amidas farmacéuticamente aceptables.

Fig.1

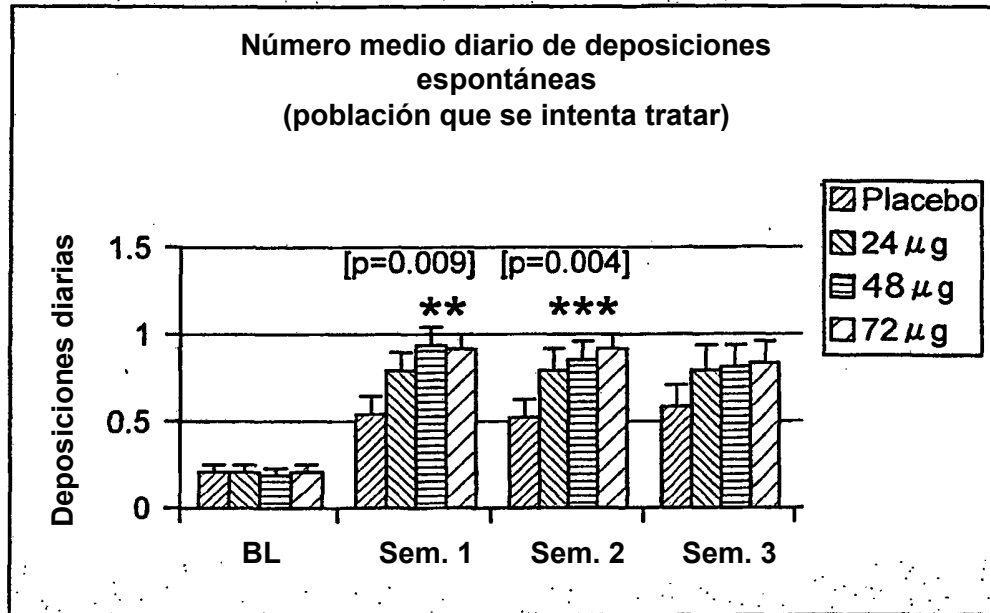


Fig.2

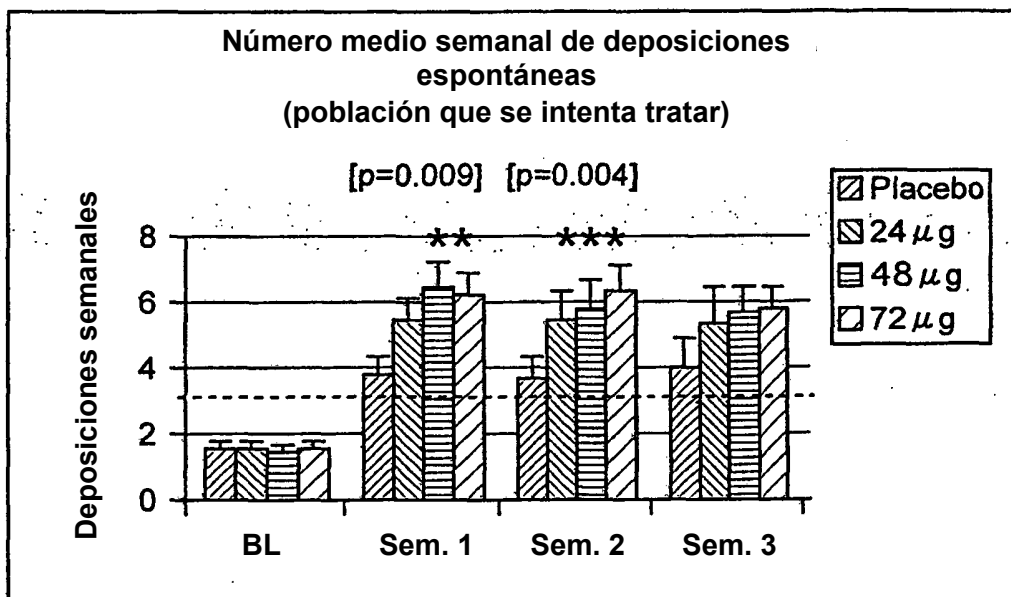


Fig.3

