

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 591 252**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5575 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.12.2003 PCT/JP2003/016857**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.07.2004 WO04060377**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.12.2003 E 03768289 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2016 EP 1575596**

54 Título: **Derivados de prostaglandinas para tratar el síndrome de colon irritable y/o la dispepsia funcional**

30 Prioridad:

27.12.2002 US 436462 P
27.12.2002 US 436463 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.11.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

UENO, RYUJI y
KUNO, SACHIKO

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 591 252 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

Derivados de prostaglandinas para tratar el síndrome de colon irritable y/o la dispepsia funcional

5 La presente invención se relaciona con el uso del compuesto 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoroprostaglandina E₁ o del compuesto 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-18-metilprostaglandina E₁ para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento del síndrome de colon irritable y/o de la dispepsia funcional en un sujeto mamífero.

10 **Técnica anterior**

Con gran frecuencia experimentamos molestias abdominales indefinidas o malestar abdominal en nuestra vida diaria, lo cual incluye ardor de estómago, náusea, emesis, anorexia, dolor epigástrico, distensión abdominal, dolor abdominal crónico, malestar abdominal, movimientos anormales del intestino, tales como constipación y diarrea, y similares. Diversos trastornos pueden causar malestar abdominal. También se sabe que también se puede producir malestar abdominal como efecto colateral de un fármaco, medicación o procedimiento quirúrgico. Sin embargo, aún no se conocen fármacos que puedan ser utilizados para tratar de manera segura y efectiva el malestar abdominal.

20 Los pacientes que tienen trastornos gastrointestinales funcionales con frecuencia refieren malestar abdominal. Los trastornos gastrointestinales funcionales se caracterizan por síntomas gastrointestinales crónicos o recurrentes que no se explican por ninguna anomalía orgánica, es decir, estructural o bioquímica. En general, habría que distinguir los trastornos funcionales de los trastornos morfológicos u orgánicos, en los que las estructuras orgánicas han sufrido un cambio anormal. Un trastorno orgánico puede acompañar a una anomalía funcional de los órganos, pero es seguramente posible de diagnosticar si existe cualquier anomalía orgánica subyacente.

25 El estrés puede afectar a diversos órganos de diversas maneras, y el ejemplo típico de dichos órganos es el tracto gastrointestinal. La interacción entre estrés-cerebro-órgano gastrointestinal se denomina eje cerebro-intestinos, y actualmente produce un gran interés en la técnica. En el campo de la medicina clínica, se denomina a un grupo de trastornos funcionales en cuya patología tiene un papel central el eje cerebro-intestinos trastornos gastrointestinales funcionales.

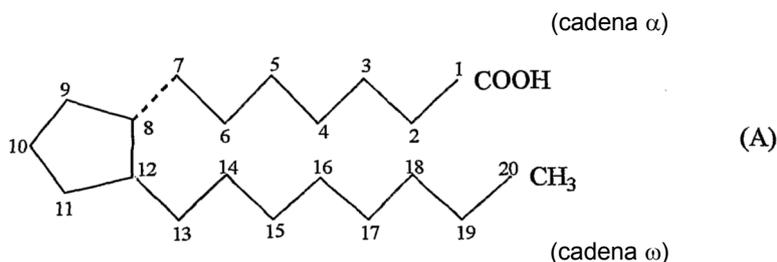
30 Como ejemplos típicos de trastornos gastrointestinales funcionales, se incluyen el síndrome de colon irritable (SCI) y la dispepsia funcional (DF). Estos términos no son usados para determinar exclusivamente la naturaleza de trastornos por separado, sino que son más comúnmente usados para expresar diversos síntomas solapantes manifestados en los tractos gastrointestinales superior e inferior.

35 El SCI es un trastorno arquetípico de trastornos gastrointestinales funcionales sin que haya una anomalía orgánica subyacente. El paciente con SCI refiere síntomas continuos del tracto gastrointestinal inferior, tales como movimientos intestinales anormales, dolor abdominal, hinchazón abdominal y malestar abdominal, así como síntomas del tracto gastrointestinal superior, tales como dolor epigástrico, dolor hipocondrial, náusea, anorexia, borborigmos, vómito, eructos y ardor de estómago.

40 El paciente con DF no tiene ningún trastorno orgánico subyacente, tal como una úlcera, y refiere síntomas continuos del tracto gastrointestinal superior, tales como dolor abdominal, náusea, anorexia y digestión lenta. El término "dispepsia" significa dolor o malestar crónico o repetitivo que se produce principalmente en la región epigástrica. Hasta un 60% de los pacientes con dispepsia no tienen ningún trastorno orgánico subyacente y son diagnosticados como DF.

45 Como se ha explicado anteriormente, los trastornos gastrointestinales funcionales son un grupo de trastornos en los cuales los síntomas gastrointestinales continúan durante un largo período de tiempo o repitiendo un período de recrudescencia y paliación sin anomalías orgánicas evidentes. No se ha establecido ningún método sistemático para tratar dicho trastorno.

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



Por otra parte, algunos de los análogos sintéticos de las PGs primarias tienen esqueletos modificados. Las PGs primarias se clasifican en PGAs, PGBs, PGCs, PGDs, PGEs, PGFs, PGGs, PGHs, PGLs y PGJs según la estructura del resto de anillo de cinco miembros, y se clasifican además en los tres tipos siguientes por el número y la posición del enlace insaturado en el resto de la cadena de carbono:

Subíndice 1: 13,14-insaturado-15-OH

Subíndice 2: 5,6- y 13,14-diinsaturado-15-OH

Subíndice 3: 5,6-, 13,14- y 17,18-triinsaturado-15-OH.

Además, las PGFs se clasifican según la configuración del grupo hidroxilo en la posición 9 en tipo α (el grupo hidroxilo es de una configuración α) y en tipo β (el grupo hidroxilo es de una configuración β).

Se sabe que PGE₁ y PGE₂ y PGE₃ tienen actividades de vasodilatación, hipotensión, disminución de la secreción gástrica, aumento de los movimientos del tracto intestinal, contracción uterina, diuresis, broncodilatación y antiúlceras. Se sabe que PGF_{1 α} , PGF_{2 α} y PGF_{3 α} tienen actividades de hipertensión, vasoconstricción, aumento de los movimientos del tracto intestinal, contracción uterina, atrofia de cuerpos lúteos y broncoconstricción.

El presente inventor ya vio que los compuestos de prostaglandinas abren los canales de cloruro, especialmente los canales de CIC, más especialmente el canal de CIC-2 (PCT/JP02/08705).

Sin embargo, no se sabe cómo actúan los abridores de los canales de cloruro y/o los compuestos de prostaglandinas sobre el malestar abdominal o los trastornos gastrointestinales funcionales.

WO 02/094274 desvela una composición catártica que incluye un cierto lípido bioactivo halogenado, donde el lípido bioactivo es un compuesto 15-hidroxi.

US 6.492.417 desvela que un determinado análogo 11-desoxi-16-fluoro-PGF_{2 α} inhibe la respuesta mediada por los receptores de PF.

Divulgación de la invención

El presente inventor ha realizado estudios intensivos y ha visto que un abridor de los canales de cloruro, especialmente un compuesto de prostaglandina, tiene un efecto significativo sobre el malestar abdominal, especialmente sobre trastornos gastrointestinales funcionales tales como el SCI y la DF, lo que dio como resultado la compleción de la presente invención. A saber, la presente invención se relaciona con el uso del compuesto 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoroprostaglandina E₁ o del compuesto 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-18-metilprostaglandina E₁ para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento del síndrome de colon irritable y/o de la dispepsia funcional en un mamífero.

Por lo tanto, la presente invención se relaciona con el uso de un abridor de los canales de cloruro, especialmente de un abridor de los canales de CIC, más especialmente de un abridor de los canales de CIC-2, tal como los compuestos de prostaglandinas indicados en la reivindicación 1, para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento del SCI y/o de la DF en un mamífero.

Descripción detallada de la invención

El abridor de los canales de cloruro usado en la presente invención es el compuesto 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoroprostaglandina E₁ y el compuesto 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-18-metilprostaglandina E₁.

La actividad de apertura de los canales de cloruro puede ser confirmada midiendo el aumento de los flujos de iones cloruro a través de un canal de cloruro en una membrana celular de dentro a afuera de la célula o en la dirección opuesta. Por ejemplo, es posible realizar un cribado para un compuesto que tenga actividad de apertura de los canales de cloruro usando una estrategia de ensayo conocida, tal como el pinzamiento zonal. El abridor de los canales de cloruro preferido es un abridor de los canales de CIC, especialmente un abridor de los canales de CIC-2.

5 Como ejemplos de compuestos que tienen la actividad de apertura de un canal de CIC-2, se incluyen un inhibidor de la ciclooxigenasa, un agente antiinflamatorio no esteroideo (*v.g.*, ibuprofeno y ebselén), proteína kinasa A, ácido oleico, ácido eláidico, ácido araquidónico, un factor de crecimiento celular (*v.g.*, TGF α (factor de crecimiento transformante- α) y KGF (factor de crecimiento de los queratinocitos)), un derivado de bencimidazol y un compuesto de prostaglandina. El compuesto utilizado según la presente invención es un compuesto de prostaglandina.

La nomenclatura de los compuestos de prostaglandinas aquí utilizados se basa en el sistema de numeración del ácido prostanoico representado en la anterior fórmula (A).

10 La fórmula (A) muestra un esqueleto básico de C-20 átomos de carbono.

En la fórmula (A), la numeración de los átomos de carbono que constituyen el esqueleto básico de los compuestos PG comienza en el ácido carboxílico (numerado como 1), y los átomos de carbono en la cadena α se numeran de 2 a 7 hacia el anillo de cinco miembros, los del anillo de 8 a 12 y los de la cadena ω de 13 a 20.

15 La estereoquímica de los compuestos es la misma que la de la anterior fórmula (A) a menos que se especifique algo diferente.

En general, cada uno de los términos PGD, PGE y PGF representa un compuesto PG que tiene grupos hidroxilo en las posiciones 9 y/o 11.

20 En la presente invención, el compuesto PG que es dihidro entre 13 y 14 y ceto (=O) en la posición 15 puede estar en el equilibrio ceto-hemiacetal por formación de un hemiacetal entre el hidroxilo en la posición 11 y el ceto en la posición 15.

25 Por ejemplo, se ha revelado que, cuando tanto X₁ como X₂ son átomos de halógeno, especialmente átomos de flúor, el compuesto contiene un compuesto bicíclico, isómero tautomérico.

30 Si están presentes dichos isómeros tautoméricos como se ha mencionado anteriormente, la proporción de ambos isómeros tautoméricos varía con la estructura del resto de la molécula o con el tipo de sustituyente presente. A veces, un isómero puede estar predominantemente presente en comparación con el otro. Sin embargo, se ha de apreciar que la presente invención incluye ambos isómeros.

35 Además, los compuestos 15-ceto-PG usados en la invención incluyen el compuesto bicíclico y sus análogos o derivados.

Más aún, aunque los compuestos usados en la invención pueden ser representados mediante una fórmula o un nombre en base al tipo ceto independientemente de la presencia o ausencia de los isómeros, hay que indicar que dicha estructura o nombre no pretende excluir el compuesto de tipo hemiacetal.

40 En la presente invención, se puede usar cualquiera de los isómeros, tales como los isómeros tautoméricos individuales, su mezcla, o isómeros ópticos, su mezcla, una mezcla racémica y otros isómeros estéricos, con el mismo fin.

45 Algunos de los compuestos usados en la presente invención pueden ser preparados por el método desvelado en las USP N° 5.073.569, 5.166.174, 5.221.763, 5.212.324, 5.739.161 y 6.242.485.

50 El término "abridor de los canales de cloruro o CIC o CIC-2" aquí empleado incluye el compuesto que activa, promueve o modula la corriente de Cl⁻, la secreción de Cl⁻ o el transporte de Cl⁻ abriendo el canal de cloruro o CIC o CIC-2.

55 Según la presente invención, se puede tratar a un mamífero mediante la presente invención administrando el compuesto usado en la presente invención. El sujeto puede ser cualquier mamífero, incluido un humano. El compuesto puede ser aplicado sistémica o tópicamente. Normalmente, el compuesto puede ser administrado por administración oral, inyección intravenosa (incluyendo infusión), inyección subcutánea, administración intrarrectal, administración intravaginal, administración transdérmica y similares. La dosis puede variar dependiendo de la raza del animal, de la edad, del peso corporal, del síntoma que se ha de tratar, del efecto terapéutico deseado, de la vía de administración, del período de tratamiento y similares. Se puede obtener un efecto satisfactorio por administración sistémica 1-4 veces al día o por administración continua en una cantidad de 0,001-1.000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ al día, más preferiblemente de 0,01-100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, más preferiblemente de 0,1-10 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

60 Un régimen típico de tratamiento conlleva la administración a un paciente humano de una composición farmacéutica que contiene de aproximadamente 18 a aproximadamente 30 μg de principio activo según la invención de una a tres veces al día, prefiriéndose aproximadamente 24 μg dos veces al día. La composición para administración oral puede

ser administrada con o sin alimento y/o agua.

El compuesto puede ser preferiblemente formulado en una composición farmacéutica adecuada para administración de un modo convencional. La composición puede ser una de las adecuadas para administración oral, inyección o perfusión, así como un agente externo, un supositorio o un pesario.

La composición puede además contener aditivos fisiológicamente aceptables. Dichos aditivos pueden incluir los ingredientes usados con los presentes compuestos, tales como excipientes, diluyentes, cargas, resolventes, lubricantes, adyuvantes, ligantes, desintegrantes, agentes de revestimiento, agentes encapsulantes, bases de ungüentos, bases de supositorios, agentes aerosolizantes, emulsionantes, agentes dispersantes, agentes suspensores, espesantes, agentes para la tonicidad, agentes tamponantes, agentes calmantes, conservantes, antioxidantes, correctores, saborizantes, colorantes, un material funcional, tal como ciclodextrina y un polímero biodegradable, y estabilizadores. Los aditivos son bien conocidos en la técnica y pueden ser seleccionados entre los descritos en los libros generales de referencia de productos farmacéuticos.

La cantidad del compuesto antes definido en la composición puede variar dependiendo de la formulación de la composición, y puede ser, en general, del 0,00001-10,0% en peso, más preferiblemente del 0,0001-1,0% en peso, más preferiblemente del 0,001-0,1%.

Como ejemplos de composiciones sólidas para administración oral, se incluyen tabletas, trociscos, tabletas sublinguales, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos y similares. La composición sólida puede ser preparada mezclando uno o más principios activos con al menos un diluyente inactivo. La composición puede contener también aditivos aparte de los diluyentes inactivos, por ejemplo, un lubricante, un desintegrante y un estabilizador. Las tabletas y las píldoras pueden ir revestidas de una película entérica o gastroentérica, de ser necesario. Pueden estar cubiertas con dos o más capas. También pueden estar adsorbidas en un material de liberación mantenida o microencapsuladas. Adicionalmente, las composiciones pueden ser encapsuladas por medio de un material fácilmente degradable, tal como gelatina. Pueden además disolverse en un solvente apropiado, tal como un ácido graso o su mono-, di- o triglicérido, para constituir una cápsula blanda. Se puede usar la tableta sublingual si se necesita una propiedad de acción rápida.

Como ejemplos de composiciones líquidas para administración oral, se incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires y similares. Dicha composición puede contener además un diluyente inactivo convencionalmente empleado, *v.g.*, agua purificada o alcohol etílico. La composición puede contener aditivos aparte de los diluyentes inactivos, tales como adyuvantes, *v.g.*, agentes hidratantes y agentes suspensores, edulcorantes, saborizantes, fragancias y conservantes.

La composición puede estar en forma de una composición para pulverización, que contiene uno o más principios activos y puede ser preparada según un método conocido.

Ejemplos de composiciones inyectables

Para la administración parenteral, se incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas estériles. Como diluyentes para la solución o suspensión acuosa, se pueden incluir, por ejemplo, agua destilada para inyección, suero fisiológico y solución de Ringer.

Como diluyentes no acuosos para la solución y la suspensión, se pueden incluir, por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, tales como el aceite de oliva, alcoholes, tales como etanol, y polisorbato. La composición puede además incluir aditivos, tales como conservantes, agentes hidratantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes y similares. Pueden esterilizarse por filtración a través de, *v.g.*, un filtro de retención de bacterias, formulación con un esterilizador o esterilización con gas o por irradiación con radioisótopos. La composición inyectable puede también presentarse como una composición de polvo esterilizado para disolver en un solvente esterilizado para inyección antes de su uso.

El presente agente externo incluye todas las preparaciones externas usadas en los campos de la dermatología y la otolaringología, lo que incluye ungüentos, cremas, lociones y sprays.

Otra forma de la presente invención es un supositorio o un pesario, que puede ser preparado mezclando los principios activos en una base convencional, tal como manteca de cacao, que se ablanda a la temperatura corporal, y se pueden usar surfactantes no iónicos que tengan temperaturas de reblandecimiento adecuadas para mejorar la absorbabilidad.

El término "tratamiento" aquí empleado incluye cualquier medio de control, tal como prevención, cuidado, alivio de la afección, atenuación de la afección y detención de la progresión.

El término "malestar abdominal" aquí empleado incluye cualquier malestar abdominal implicado en, o asociado a,

cualquier tipo de afección y/o enfermedad, o causado por fármacos, medicaciones o procedimientos quirúrgicos.

5 En la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones, "tratamiento del malestar abdominal" o "tratar el malestar abdominal" incluye el alivio o la eliminación del malestar abdominal. Además, "tratamiento de un trastorno gastrointestinal funcional" o "tratar un trastorno gastrointestinal funcional" cubre el alivio o la eliminación del malestar abdominal que se asocia a trastornos gastrointestinales funcionales.

10 Uno de los trastornos típicos que va acompañado de malestar abdominal incluye los trastornos gastrointestinales funcionales. Como ejemplos de los trastornos gastrointestinales funcionales, se incluyen el síndrome de colon irritable y la dispepsia funcional.

La composición farmacéutica puede además contener otros ingredientes farmacológicos, siempre que no contradigan el fin de la presente invención.

15 Se darán a continuación más detalles de la presente invención haciendo referencia a ejemplos de ensayo, los cuales, sin embargo, no pretenden limitar la presente invención.

Ejemplo 1

20 (Métodos)

Se asignó aleatoriamente a pacientes con síndrome de colon irritable (SCI) a los dos grupos de tratamiento siguientes.

25 Grupo 1: Sustancia de ensayo (13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-PGE₁), 48 µg en total (24 µg/desayuno + 24 µg/cena)
Grupo 2: Apareamiento con placebo (placebo/desayuno + placebo/cena)

30 Cada grupo pasó por un período de eliminación de dos semanas y comenzó luego a tomar la sustancia de ensayo (cápsulas) o placebo (cápsulas) por vía oral diariamente durante 4 semanas. La sustancia de ensayo o el placebo fueron tomados dos veces al día (b.i.d) en el desayuno con alimento y al menos 8 onzas de agua y en la cena con alimento y al menos 8 onzas de agua. Se pidió a los pacientes que evaluaran el malestar abdominal al despertarse por la mañana usando una escala de 5 puntos (Puntuación: 0 = ausente, 1 = leve, 2 = moderado, 3 = severo, 4 = muy severo) a las 4 semanas de iniciar los tratamientos.

35 (Resultados)

Tal como se muestra en la Tabla 1, la sustancia de ensayo de esta invención mejoraba significativamente el malestar abdominal en los pacientes con SCI.

40

Tabla 1

Efecto de la sustancia de ensayo sobre el malestar abdominal en pacientes con SCI		
Semana	Puntuación de malestar abdominal, media ± SD (N)	
	Placebo	Sustancia de ensayo
Línea basal	2,31 ± 0,788 (26)	2,25 ± 0,803 (32)
Semana 4	2,19 ± 0,895 (26)	1,48 ± 1,029** (31)
Sustancia de ensayo: 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-PGE ₁		
** p<0,01 (prueba de van Elteren estratificada por centro)		

Ejemplo de referencia 2

45

(Métodos)

Se asignó aleatoriamente a pacientes con estreñimiento ocasional a los dos grupos de tratamiento siguientes.

50 Grupo 1: Sustancia de ensayo (13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-PGE₁), 48 µg en total (24 µg/desayuno + 24 µg/cena)
Grupo 2: Apareamiento con placebo (placebo/desayuno + placebo/cena)

55 Cada grupo pasó por un período de eliminación de dos semanas y comenzó luego a tomar sustancia de ensayo (cápsulas) o placebo (cápsulas) por vía oral diariamente durante 4 semanas. Durante el período de eliminación, se documentó el hábito intestinal del paciente para confirmar la existencia de estreñimiento. Se define el estreñimiento como menos de tres movimientos intestinales espontáneos como media por semana. Se retiró toda medicación

laxante existente al inicio del período de eliminación y se dio instrucciones a los pacientes de no cambiar su dieta o su estilo de vida durante el estudio.

5 Se tomó sustancia de ensayo o placebo por vía oral durante un período total de tratamiento de 4 semanas; se tomó dos veces al día (b.i.d), en el desayuno con alimento y al menos 8 onzas de agua y en la cena con alimento y al menos 8 onzas de agua.

10 Se pidió a los pacientes que evaluaran el malestar abdominal al despertarse por la mañana usando una escala de 5 puntos (Puntuación: 0 = ausente, 1 = leve, 2 = moderado, 3 = severo, 4 = muy severo) a las 2 y 4 semanas de iniciar los tratamientos.

(Resultados)

15 Tal como se muestra en la Tabla 2, la sustancia de ensayo de esta invención mejoraba significativamente el malestar abdominal en pacientes con estreñimiento.

Tabla 2

Efecto de la sustancia de ensayo sobre el malestar abdominal en pacientes con estreñimiento		
	Puntuación de malestar abdominal, media \pm SD (N)	
	Placebo	Substancia de ensayo
Semana 2	1,41 \pm 1,035 (122)	1,09 \pm 1,047* (116)
Semana 3	1,64 \pm 1,114 (122)	1,27 \pm 1,057* (117)
Semana 4	1,52 \pm 1,038 (122)	1,22 \pm 1,060* (117)
Substancia de ensayo: 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-PGE ₁ * p<0,05 (prueba de van Elteren estratificada por centro)		

20 **Ejemplo 3**

(Métodos)

25 Se asignó aleatoriamente a pacientes con síndrome de colon irritable (SCI) a los dos grupos de tratamiento siguientes.

Grupo 1: Sustancia de ensayo (13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-PGE₁), 48 μ g en total (24 μ g/desayuno + 24 μ g/cena)

30 Grupo 2: Apareamiento con placebo (placebo/desayuno + placebo/cena)

35 Cada grupo pasó por un período de eliminación de dos semanas y comenzó luego a tomar sustancia de ensayo (cápsulas) o placebo (cápsulas) por vía oral diariamente durante 4 semanas. Se tomó la sustancia de ensayo o el placebo dos veces al día (b.i.d) en el desayuno con alimento y al menos 8 onzas de agua y en la cena con alimento y al menos 8 onzas de agua. Se pidió a los pacientes que evaluaran la hinchazón abdominal al despertarse por la mañana usando una escala de 5 puntos (Puntuación: 0 = ausente, 1 = leve, 2 = moderada, 3 = severa, 4 = muy severa) a las 4 semanas tras el inicio de los tratamientos.

(Resultados)

40 Tal como se muestra en la Tabla 3, la sustancia de ensayo de esta invención mejoraba significativamente la hinchazón abdominal en pacientes con SCI.

Tabla 3

Efecto de la sustancia de ensayo sobre la hinchazón abdominal en pacientes con SCI		
Semana	Puntuación de hinchazón abdominal, media \pm SD (N)	
	Placebo	Substancia de ensayo
Línea basal	2,46 \pm 0,859 (26)	2,50 \pm 0,916 (32)
Semana 4	2,42 \pm 0,945 (26)	1,74 \pm 0,999** (31)
Substancia de ensayo: 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-PGE ₁ ** p<0,01 (prueba de van Elteren estratificada por centro)		

45

Ejemplo 4

(Métodos)

- 5 Se asignó aleatoriamente a pacientes con síndrome de colon irritable (SCI) que exhibían disquecia a los dos grupos de tratamiento siguientes.

Grupo 1: Sustancia de ensayo (13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-PGE₁), 48 µg en total (24 µg/desayuno + 24 µg/cena)

- 10 Grupo 2: Apareamiento con placebo (placebo/desayuno + placebo/cena)

15 Cada grupo pasó por un período de eliminación de dos semanas y comenzó luego a tomar sustancia de ensayo (cápsulas) o placebo (cápsulas) por vía oral diariamente durante 4 semanas. Se tomó la sustancia de ensayo o el placebo dos veces al día (b.i.d) en el desayuno con alimento y al menos 8 onzas de agua y en la cena con alimento y al menos 8 onzas de agua. Después de 3 días consecutivos sin tener movimientos intestinales espontáneos, el investigador pudo prescribir al paciente supositorios de 10 mg de bisacodilo como medicación de rescate. Si esto no era eficaz, se podía usar enema Fleet®. Durante el período del estudio, cada paciente documentó actividad intestinal. Se definió un movimiento intestinal espontáneo como cualquier movimiento intestinal a excepción del que se produjo en las 24 horas siguientes a la medicación de rescate. Se analizó la frecuencia de movimientos

20 intestinales espontáneos en la línea basal y en las semanas 1, 2, 3 y 4.

(Resultados)

- 25 Tal como se muestra en la Tabla 4, la sustancia de ensayo de esta invención mejoraba significativamente la frecuencia de movimientos intestinales espontáneos en pacientes con SCI que exhibían disquecia.

Tabla 4

Efecto de la sustancia de ensayo sobre los índices de frecuencia de movimientos intestinales espontáneos en pacientes con SCI que exhiben disquecia		
Semana	Índices de frecuencia de movimientos intestinales espontáneos, media ± SD (N)	
	Placebo	Sustancia de ensayo
Línea basal	1,85 ± 2,310 (26)	1,43 ± 0,773 (32)
Semana 1	3,58 ± 2,887 (26)	6,50 ± 4,108** (32)
Semana 2	2,84 ± 2,481 (26)	5,58 ± 4,003** (32)
Semana 3	2,30 ± 2,170 (26)	5,93 ± 4,775** (32)
Semana 4	2,21 ± 2,399 (26)	5,17 ± 4,333* (32)

Sustancia de ensayo: 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-PGE₁
 * p<0,05, ** p<0,01 (prueba de van Elteren estratificada por centro)

REIVINDICACIONES

1. Uso del compuesto 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoroprostaglandina E₁ o del compuesto 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-18-metilprostaglandina E₁ para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar el síndrome de colon irritable y/o la dispepsia funcional en un mamífero.
- 5 2. El uso descrito en la Reivindicación 1, donde dicho compuesto de prostaglandina es 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoroprostaglandina E₁.
- 10 3. El uso descrito en cualquiera de las Reivindicaciones 1-2, para tratar el síndrome de colon irritable.
4. El uso descrito en cualquiera de las Reivindicaciones 1-3, que se ha de administrar al sujeto sistémicamente 1-4 veces al día o mediante administración continua en una cantidad de 0,01-100 µg/kg al día.
- 15 5. El uso descrito en la Reivindicación 4, donde la administración es en una cantidad de 0,1-10 µg/kg al día.