

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 601 127**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7056 (2006.01)

A61P 1/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.05.2013 PCT/JP2013/062755**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.11.2013 WO13168671**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.05.2013 E 13787714 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.08.2016 EP 2848254**

54 Título: **Derivado de pirazol y su uso con fines médicos**

30 Prioridad:

07.05.2012 JP 2012105847

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

14.02.2017

73 Titular/es:

**KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
19-48, Yoshino Matsumoto-shi
Nagano 399-8710, JP**

72 Inventor/es:

**ISAJI, MASAYUKI;
TAKEMURA, MASAOKI;
ISAWA, HIDETOSHI;
HOTEI, YUKIHIKO y
MIYASHITA, ITARU**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 601 127 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

Derivado de pirazol y su uso con fines médicos

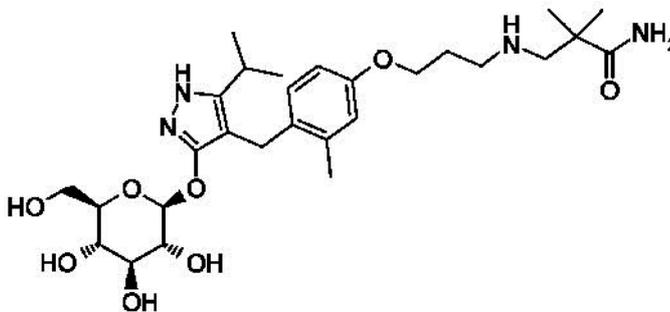
5 Campo técnico

[0001] La presente invención se refiere a productos farmacéuticos que son útiles para la prevención o el tratamiento del estreñimiento. El objetivo de la invención se define en las reivindicaciones.

10 **[0002]** Más en particular, la presente invención se refiere a productos farmacéuticos que son útiles para la prevención o el tratamiento del estreñimiento y que comprenden como principio activo un compuesto (nombre químico: 3-(3-{4-[3-((3-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-metilfenoxi)propilamino)-2,2-dimetilpropionamida, denominada a partir de ahora en este documento en algunos ocasiones como "compuesto 1") representado por la fórmula:

15

[Quim.1]



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Antecedentes de la técnica

[0003] Normalmente, las deposiciones se producen de forma habitual y no impiden que las personas lleven una vida normal. No obstante, una deposición cómoda de un volumen suficiente puede hacerse difícil debido a varios motivos y se produce una afección asociada con el sufrimiento físico. Esto se denomina estreñimiento. El estreñimiento se asocia generalmente con esfuerzos durante las deposiciones, heces duras, disminución de la frecuencia de deposiciones, sensación de evacuación incompleta, meteorismo, prolongación del tiempo de tránsito de los alimentos/heces en el tubo digestivo completo o en el colon, entre otros.

30

[0004] El estreñimiento se clasifica como estreñimiento agudo y estreñimiento crónico en función de un periodo de los antecedentes médicos. Además, el estreñimiento se clasifica en estreñimiento orgánico y estreñimiento funcional en función de su etiología. El estreñimiento orgánico es una afección en la que resulta difícil defecar debido a enfermedades orgánicas como estenosis, obstrucción, entre otros, del tubo digestivo causadas por cáncer de colon, pólipos de colon, fibrosis uterina entre otros. Adicionalmente, el estreñimiento funcional se clasifica adicionalmente en estreñimiento sintomático, estreñimiento inducido por fármacos y otros estreñimientos. El estreñimiento sintomático es un estreñimiento consecuencia de enfermedades distintas a las enfermedades gastrointestinales. El estreñimiento inducido por fármacos es un estreñimiento que está causado de forma secundaria por fármacos, y es sabido que está causado por la administración de fármacos que tienen efectos antimotilidad, como los opioides, fármacos anticolinérgicos y similares. El estreñimiento funcional que no es estreñimiento sintomático o estreñimiento inducido por fármacos es el tipo más frecuente, también se denomina estreñimiento idiopático crónico (EIC) y está causado por diversos motivos, como cambios en los hábitos alimentarios y en las condiciones de vida, factores psicológicos entre otros. El estreñimiento crónico también puede clasificarse en estreñimiento por tránsito lento y obstrucción del orificio gástrico en función de los motivos para el estreñimiento. El estreñimiento por tránsito lento es una afección en la que el paso de las heces a través del colon proximal hasta el colon distal está alterado debido a la disminución de la contracción de músculo liso del colon, disminución del peristaltismo entre otros, y una obstrucción del orificio gástrico es una afección en la que no es

45

posible defecar debido a la alteración de la función de la defecación incluso aunque las heces se transfieran al recto. El síndrome de intestino irritable con estreñimiento (SII-E) es un estreñimiento en el que los síntomas gastrointestinales dominados por dolor abdominal, molestias abdominales y anomalías en las heces se continúa sin cambios orgánicos en el tubo digestivo, y algunos pacientes con estreñimiento funcional pueden clasificarse como con SII-E (véanse las referencias bibliográficas que no son patentes 1-3).

[0005] El tratamiento del estreñimiento incluye terapia vital, farmacoterapia, terapia conductual y cirugía. Como primera elección en el tratamiento, la terapia vital que supone una corrección de hábitos dietéticos irregulares, corrección de los hábitos intestinales e ingesta adecuada de dieta rica en fibra y agua es un tratamiento básico. La farmacoterapia está indicada en pacientes cuyos síntomas de estreñimiento no mejoran con la terapia vital.

[0006] En principio, la farmacoterapia se inicia con fármacos que tienen efecto leve como laxantes osmóticos y laxantes formadores de masa que aumentan el volumen del contenido del intestino. Los laxantes irritantes, agentes procinéticos y similares se utilizan cuando el efecto de los fármacos anteriores es insuficiente. Los laxantes osmóticos y los laxantes formadores de masa son menos adictivos y pueden administrarse durante un periodo prolongado. No obstante, es importante tener cuidado con el trastorno renal, niveles anómalos de electrolitos en sangre, hipermagnesemia de trastorno renal o similares. Además, es sabido que las adicciones y los cambios inflamatorios en la mucosa intestinal pueden estar causados por la administración continua de laxantes irritantes.

[0007] La lubiprostona es conocida como un nuevo agente terapéutico para el estreñimiento (véase la referencia bibliográfica que no es patente 4). La lubiprostona se vende como agente terapéutico para el estreñimiento crónico (excepto para el estreñimiento debido a enfermedades orgánicas) en Japón. La lubiprostona también se vende como agente terapéutico para el estreñimiento idiopático crónico y síndrome de intestino irritable con estreñimiento, y se ha aprobada como agente terapéutico para el estreñimiento inducido por opioides (EIO) en EE. UU.

[0008] Por tanto, se dice que los fármacos para la prevención o el tratamiento del estreñimiento no son suficientes ahora, y se ha buscado fuertemente un fármaco para la prevención o tratamiento del estreñimiento con un nuevo mecanismo de acción, que causa un menor número de reacciones adversas.

[0009] El compuesto 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, es conocido por ser útil como agente para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia como diabetes, tolerancia a la glucosa anómala, alteración de los niveles de glucosa en ayunas, complicaciones diabéticas, obesidad, entre otras (véanse las referencias sobre patentes 1-3).

[0010] No obstante, no se sabe si el compuesto 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, es útil como agente para la prevención o el tratamiento del estreñimiento.

[0011]

Referencia de patente 1: publicación internacional N. ° WO2004/018491
Referencia de patente 2: publicación internacional N. ° WO2009/084531
Referencia de patente 3: publicación internacional N. ° WO2009/128421

[0012]

Referencia no patente 1: Tetsuji Kitahora y 4 personas más, serie Bessatsu Nipport Rinsho Shinryouikibetsusyoukougun, 2009, Vol. 12, pág. 422-427
Referencia no patente 2: Kouji Komori y 4 personas más, serie Bessatsu Nipport Rinsho Shinryouikibetsusyoukougun, 2009, Vol. 12, pág. 433-435
Referencia no patente 3: George F. Longstreth y col, Gastroenterology, 2006, Vol. 130, pág.1480-1491
Referencia no patente 4: S. Fukudo y col, Neurogastroenterology and Motility, 2011, Vol. 23, pág. 544-e205

Descripción de la invención

Problemas que resuelve la invención

[0013] Un problema de la presente invención es proporcionar productos farmacéuticos y similares que sean útiles para la prevención o el tratamiento del estreñimiento.

Medios para resolver los problemas

5 **[0014]** La presente invención se refiere a productos farmacéuticos para su uso en la prevención o el tratamiento del estreñimiento, que comprende como principio activo el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0015] Por tanto, la presente invención se refiere a:

- 10 [1] un producto farmacéutico para su uso en la prevención o el tratamiento del estreñimiento, que comprende como principio activo 3-(3-{4-[3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-metilfenoxi}propilamino)-2,2-dimetilpropionamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- [2] el producto farmacéutico descrito en el punto anterior [1], que comprende como principio activo monosebacato de bis[3-(3-{4-[3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-metilfenoxi}propilamino)-2,2-dimetilpropionamida];
- 15 [3] el producto farmacéutico descrito en los puntos anteriores [1] o [2], en el que el estreñimiento es estreñimiento funcional;
- [4] el producto farmacéutico descrito en el punto anterior [3], en el que el estreñimiento funcional es estreñimiento idiopático crónico;
- 20 [5] el producto farmacéutico descrito en el punto anterior [3], en el que el estreñimiento funcional es estreñimiento inducido por fármacos; y similares.

Efecto de la invención

25 **[0016]** Los productos farmacéuticos de la presente invención ejercen un efecto de aumento de la frecuencia de deposiciones o similares, y son útiles para la prevención o el tratamiento del estreñimiento.

Breve descripción de los dibujos

30 **[0017]** [Figura 1] En la figura 1 se muestra el resultado del ejemplo 1, que incluye la frecuencia de deposiciones durante las 24 horas posteriores a la administración. En la figura, cada gráfico de barras muestra un valor del grupo normal (Normal), grupo control (Control), el grupo al que se administró 1 mg/kg de compuesto 2, el grupo al que se administraron 3 mg/kg de compuesto 2, el grupo al que se administraron 10 mg/kg de compuesto 2, el grupo al que se administraron 0,1 mg/kg de lubiprostona, o el grupo al que se administraron 0,7 mg/kg de lubiprostona, desde la izquierda, respectivamente. En los ejes verticales se muestra la frecuencia de deposiciones (que es la frecuencia que indica las deposiciones en los tres momentos de observación diarios) (los datos indican la media ± error estándar de 10 ejemplos por grupo). * muestra una diferencia significativa con el grupo control.

35

Mejor modo de realizar la invención

40 **[0018]** Como sal farmacéuticamente aceptable del compuesto 1, puede mostrarse una sal de adición de ácido con un ácido mineral como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, una sal de adición de ácido con un ácido orgánico como ácido fórmico, ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido butírico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido carbónico,

45 ácido glutámico, ácido aspártico, ácido benzoico, ácido sebácico, ácido pamoico y similares, entre otros. Más preferiblemente, puede mostrarse el monosebacato del compuesto 1 (nombre químico: monosebacato de bis[3-(3-{4-[3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-metilfenoxi}propilamino)-2,2-dimetilpropionamida]; denominado a partir de ahora en este documento en ocasiones como "compuesto 2"), el hemifumato dihidrato del

50 compuesto 1 (nombre químico: hemifumarato dihidrato de 3-(3-{4-[3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-metilfenoxi}propilamino)-2,2-dimetilpropionamida, denominado a partir de ahora en este documento en algunas ocasiones como "compuesto 3") y similares.

55 **[0019]** El compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención también incluye un solvato del mismo con un solvente farmacéuticamente aceptable (como agua, etanol o similar).

[0020] El compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención puede también prepararse mediante un procedimiento descrito en las referencias de patentes 1-3 o un procedimiento del mismo similar.

- [0021]** El compuesto 1 de la presente invención puede convertirse en un profármaco de forma adecuada y utilizarse. Por ejemplo, puede prepararse un profármaco del compuesto 1 introduciendo un grupo apropiado que forme un profármaco en uno cualquiera o más grupos seleccionados entre un grupo hidroxilo, un grupo amino y un grupo amino del anillo pirazol del compuesto 1 usando un reactivo correspondiente para producir un profármaco 5 como un compuesto haluro o similar en la forma habitual y, a continuación, aislándolo y purificándolo adecuadamente de la forma habitual según demanda la ocasión. Como grupo formador de un profármaco, puede mostrarse, por ejemplo, un grupo descrito en "Development of medicine". 1990, Vol. 7, pág. 163-198, publicado por Hirokawa-Shoten.
- 10 **[0022]** Los productos farmacéuticos de la presente invención pueden administrarse como diversas formulaciones entre las que se incluyen formas orales, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, gránulos finos, jarabes secos y similares, y formas parenterales como formas líquidas, formas de pomada, supositorios y similares.
- 15 **[0023]** Los productos farmacéuticos de la presente invención pueden prepararse como diversas formulaciones mezclando o diluyendo/disolviendo un principio activo con un vehículo farmacéutico apropiado como excipientes, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, diluyentes, tampones, agentes de tonicidad, conservantes, agentes humectantes, emulsionantes, dispersantes, estabilizantes, agentes solubilizantes y similares usando procedimientos convencionales.
- 20 **[0024]** Los productos farmacéuticos de la presente invención también pueden administrarse en combinación con otro fármaco que se utiliza en el tratamiento del estreñimiento. Como otro fármaco, por ejemplo, pueden mostrarse los laxantes formadores de masa como carmelosa sódica y similares, laxantes osmóticos como óxido de magnesio y similares, los laxantes irritantes, como picosulfato hidrato de sodio y similares, enemas como la glicerina 25 y similares, supositorios como carbonato hidrógeno de sodio/fosfato dihidrógeno de sodio anhidro y similares, agentes de ajuste de la motilidad gastrointestinal como maleato de trimebutina y similares, activadores de los canales de cloro como lubiprostona y similares, agonistas del receptor de la guanilil ciclasa como linaclotida y similares, agonistas del receptor de opioides μ como metilnaltrexona y similares, inhibidores del transportador de ácidos biliares como elobixibat y similares, agonistas del receptor de serotonina 4 como prucaloprida y similares, 30 entre otros.
- [0025]** Cuando los productos farmacéuticos de la presente invención se usan en combinación con los fármacos anteriores, la presente invención incluye toda la administración simultánea como una única formulación, administración simultánea como formulaciones independientes mediante la misma ruta de administración o rutas 35 diferentes, y administración en momentos diferentes como formulaciones independientes mediante la misma ruta de administración o rutas diferentes.
- [0026]** La dosis de un principio activo de la presente invención se decide de forma apropiada dependiendo del peso corporal, la edad, el sexo, el grado de enfermedades de cada paciente y similares. La dosis en un humano 40 adulto puede decidirse dentro del intervalo de, por ejemplo, 0,1 a 160 mg al día, 1 a 60 mg al día, 2 a 60 mg al día, 2 a 40 mg al día, 2 a 20 mg al día o 2 a 10 mg al día en el caso de administración oral, y la dosis diaria puede dividirse en una, dos o tres veces al día y administrarse.
- [0027]** Además puede administrarse, por ejemplo, 1 mg una vez al día, 1 mg dos veces al día, 1 mg tres 45 veces al día, 2 mg una vez al día, 2 mg dos veces al día, 2 mg tres veces al día, 2,5 mg una vez al día, 2,5 mg dos veces al día, 2,5 mg tres veces al día, 5 mg una vez al día, 5 mg dos veces al día, 5 mg tres veces al día, 10 mg una vez al día, 10 mg dos veces al día, 10 mg tres veces al día, 15 mg una vez al día, 15 mg dos veces al día, 15 mg tres veces al día, 20 mg una vez al día, 20 mg dos veces al día, 20 mg tres veces al día, 40 mg una vez al día, 40 mg dos veces al día, 80 mg una vez al día u 80 mg dos veces al día.
- 50 **[0028]** Adicionalmente, la primera dosis se selecciona entre, por ejemplo, 1 mg, 2 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg o 20 mg y, a continuación, la dosis puede aumentarse o disminuirse de forma gradual dependiendo de la sensibilidad, el grado del trastorno o similar, de cada paciente.
- 55 **[0029]** La dosis puede decidirse dentro del intervalo de, por ejemplo 0,05 a 80 mg al día en el caso de administración parenteral.
- [0030]** Los productos farmacéuticos de la presente invención también pueden administrarse antes de la comida, después de la comida o con la comida, preferiblemente se administra después de la comida.

[0031] En la presente invención, el estreñimiento funcional es el estreñimiento que no es estreñimiento orgánico entre el estreñimiento. El estreñimiento idiopático crónico (EIC) es el estreñimiento que no es estreñimiento sintomático ni estreñimiento inducido por fármacos entre el estreñimiento funcional, e incluye estreñimiento atónico, 5 estreñimiento espástico, estreñimiento rectal y similares.

[0032] También, en la presente invención, el estreñimiento crónico incluye estreñimiento orgánico crónico y estreñimiento funcional crónico. Por tanto, el estreñimiento crónico incluye estreñimiento idiopático crónico (EIC), estreñimiento sintomático, estreñimiento inducido por fármacos, síndrome del intestino irritable con estreñimiento 10 (SII-E) y estreñimiento orgánico crónico.

[0033] El estreñimiento sintomático es un estreñimiento consecuencia de enfermedades distintas a las enfermedades gastrointestinales entre el estreñimiento funcional, e incluye estreñimiento causado por enfermedades 15 endocrinas como hipotiroidismo, feocromocitoma, hipopituitarismo, hiperparatiroidismo entre otras, enfermedades metabólicas como amiloidosis, uremia entre otras, intoxicaciones, como intoxicación por plomo, intoxicación por arsénico entre otras, enfermedades neurológicas, como enfermedad de Parkinson, trastorno cerebrovascular, tumor cerebral, esclerosis múltiple entre otras, enfermedades del tejido conjuntivo como escleroderma entre otros y enfermedades anales como absceso perianal entre otros, y similares.

20 **[0034]** El estreñimiento inducido por fármacos es un estreñimiento que está causado de forma secundaria por fármacos entre el estreñimiento funcional, e incluye estreñimiento causado por la administración de un fármaco que tiene un efecto antimotilidad, como los opioides entre otros, un fármaco anticolinérgico y similares (por ejemplo, estreñimiento inducido por opioides).

25 **[0035]** El síndrome de intestino irritable con estreñimiento (SII-E) es un estreñimiento en el que los síntomas gastrointestinales, dominados por el dolor abdominal, molestias abdominales y anomalías en las heces, continúan sin cambios orgánicos en el tubo digestivo, y está incluido en el estreñimiento funcional anterior.

[0036] El diagnóstico del estreñimiento funcional puede también medirse, por ejemplo, mediante los criterios 30 diagnósticos de Roma III (véase la referencia que no es patente 3, en concreto la pág. 1486).

[0037] El diagnóstico del SII-E puede también medirse, por ejemplo, mediante dichos criterios diagnósticos de Roma III (véase la referencia que no es patente 3, en concreto las pág. 1481-1482).

35 **[0038]** Los productos farmacéuticos de la presente invención pueden mejorar uno, dos o más de los síntomas del estreñimiento (frecuencia de deposiciones, sensación de evacuación incompleta, tenesmo, forma de las heces, meteorismo abdominal, molestias abdominales, entre otros).

Ejemplos

40 **[0039]** La presente invención se ilustra adicionalmente con más detalle mediante los ejemplos siguientes. No obstante, la presente invención no se limita a dichos ejemplos.

Ejemplo 1

45 Efecto de mejora en el modelo de estreñimiento 1

1. Procedimiento de preparación de la solución de administración

50 (1) Procedimiento de preparación de los compuestos de ensayo

[0040] El compuesto 2 se pesó y disolvió en agua destilada a las concentraciones de preparación de 0,5, 1,5 y 5 mg/ml para preparar los compuestos de ensayo.

55 (2) Procedimiento de preparación de las sustancias control

[0041] La lubiprostona (TLC Pharma Chem) se pesó y suspendió en metilcelulosa al 0,5% a las concentraciones de preparación de 0,05 y 0,35 mg/ml para preparar las sustancias control.

(3) Procedimiento de preparación del reactivo para preparar el modelo

[0042] Clorhidrato de loperamida (Wako Pure Chemical) se pesó a 0,3, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0 u 8,0 mg/kg para cada animal y se colocó en una cápsula de gelatina.

5

(4) Procedimiento de preparación de una solución de mezcla de hidratos de carbono

[0043] Un almidón soluble, sacarosa y lactosa monohidrato se pesaron en una proporción 6: 3: 1 y se disolvieron en agua destilada que era aproximadamente el 80% de las cantidades de la preparación durante el calentamiento y, a continuación, se añadió agua destilada a la mezcla para preparar una solución a 0,4 g/ml de mezcla de hidratos de carbono.

10

2. Procedimiento

15 (1) Modelo de estreñimiento inducido por loperamida

[0044] El clorhidrato de loperamida que estaba dentro de una cápsula de gelatina se administró por vía oral a perros (machos beagle, 13-14 meses de edad, 10 perros, Kitayama-labesu). La dosis se aumentó a partir de 0,3 mg/kg, y se estableció a 2,0, 4,0 u 8,0 mg/kg en función del estado de las defecaciones de cada perro. Los perros cuyos pesos fecales húmedos durante 24 horas tras la administración de clorhidrato de loperamida eran significativamente inferiores que el peso fecal húmedo durante 24 horas de los perros no tratados (grupo normal) (peso fecal tras la administración < (peso fecal medio sin administración -2 x desviación estándar)) se sometieron a las pruebas como animales modelo de estreñimiento.

20

25 (2) Procedimiento experimental

[0045] Las pruebas se realizaron como ensayo cruzado completo. Se proporcionó un periodo de lavado de más de 5 días entre cada ensayo y se identificó una recuperación de la forma de las heces y, a continuación, se realizó el siguiente ensayo.

30

[0046] Se administró por vía oral una cápsula de gelatina con clorhidrato de loperamida aproximadamente a las 9 de la mañana del primer y segundo día de cada ensayo.

[0047] El compuesto 2 (1 mg/kg, 3 mg/kg o 10 mg/kg), lubiprostona (0,1 mg/kg o 0,7 mg/kg) y agua destilada (2 ml/kg) se administraron por vía oral aproximadamente a las 4 de la tarde del segundo día usando una jeringa de cristal y un catéter oral y, a continuación, se administró una solución de 0,4 mg/l de mezcla de hidratos de carbono por vía oral a 50 ml/organismo. Las heces se observaron a las 17 horas, 21 horas y 24 horas después de la administración, y las heces durante las 24 horas después de la administración se recogieron y pesaron, y esto se estableció como el peso fecal húmedo. Con respecto a la frecuencia de deposiciones, se contabilizaba como una deposición cuando se observaban las heces en cada punto de observación independientemente del tamaño del volumen fecal. La forma de las heces se clasificó en siete categorías en función de la escala de forma de las heces de Bristol. Las heces recogidas se secaron por completo y, a continuación, se pesaron y este se estableció como el peso fecal seco.

35

40

45 (3) Procesamiento de los datos

[0048] El análisis estadístico se realizó comprobando la uniformidad de la varianza usando el método de Bartlett, y se realizó una comparación múltiple entre el grupo al que se administró agua destilada (grupo Control) y cada grupo administrado usando el método de Dunnett cuando la varianza era uniforme y se realizó una comparación múltiple usando el método de Steel cuando la varianza no era uniforme. En cada caso, un nivel de significación <5% se consideró como una diferencia significativa.

50

3. Resultado

[0049] Los datos obtenidos de los ensayos se evaluaron a nivel estadístico. Las medias de los pesos fecales húmedos, los pesos fecales secos y las frecuencias de deposiciones en las 24 horas posteriores a la administración a 10 sujetos en cada grupo se muestra en las tablas 1-3 y en la figura 1. Tanto el compuesto 2 como la lubiprostona aumentaban de forma dependiente de dosis el peso fecal seco (tabla 1), el peso seco (tabla 2) y la frecuencia de deposiciones (tabla 3 y figura 1) y estos efectos en el grupo al que se administraron 3 mg/kg o más del compuesto 2

55

y 0,1 mg/kg o más de lubiprostona eran significativamente mayores que en el grupo control. En este ensayo, no se observó aumento de heces sueltas ni de diarrea.

[0050] Se sugirió que el compuesto 2 tenía los efectos de aumentar el volumen fecal y la frecuencia de deposiciones en el modelo de estreñimiento, y era útil como agente para la prevención o el tratamiento del estreñimiento según el resultado del ejemplo 1.

[Tabla 1]

Tabla 1. Peso fecal húmedo durante las 24 horas posteriores a la administración	
Grupo	Peso fecal húmedo (g)
Grupo normal (sin tratar)	136,2
Grupo control (agua destilada)	2,8
Grupo al que se administró 1 mg/kg del compuesto 2	29,5
Grupo al que se administraron 3 mg/kg del compuesto 2	60,9
Grupo al que se administraron 10 mg/kg del compuesto 2	77,2
Grupo al que se administraron 0,1 mg/kg de lubiprostona	18,7
Grupo al que se administraron 0,7 mg/kg de lubiprostona	55,4

10

[Tabla 2]

Tabla 2. Peso fecal seco durante las 24 horas posteriores a la administración	
Grupo	Peso fecal seco (g)
Grupo normal (sin tratar)	47,1
Grupo control (agua destilada)	1,0
Grupo al que se administró 1 mg/kg del compuesto 2	10,4
Grupo al que se administraron 3 mg/kg del compuesto 2	21,6
Grupo al que se administraron 10 mg/kg del compuesto 2	27,3
Grupo al que se administraron 0,1 mg/kg de lubiprostona	8,3
Grupo al que se administraron 0,7 mg/kg de lubiprostona	21,5

[Tabla 3]

Tabla 3. Frecuencia de deposiciones durante las 24 horas posteriores a la administración	
Grupo	Frecuencia de deposiciones (veces)
Grupo normal (sin tratar)	2,1
Grupo control (agua destilada)	0,2
Grupo al que se administró 1 mg/kg del compuesto 2	0,5
Grupo al que se administraron 3 mg/kg del compuesto 2	1,2
Grupo al que se administraron 10 mg/kg del compuesto 2	1,5
Grupo al que se administraron 0,1 mg/kg de lubiprostona	0,9
Grupo al que se administraron 0,7 mg/kg de lubiprostona	1,0

Ejemplo 2

15 Efecto de mejora en el modelo de estreñimiento 2

1. Procedimiento de preparación de la solución de administración

(1) Procedimiento de preparación de los compuestos de ensayo

20

[0051] El compuesto 2 se pesó y disolvió en agua destilada a las concentraciones de preparación de 3, 10 y 30 mg/ml de fármaco libre para preparar los compuestos de ensayo.

(2) Procedimiento de preparación de las sustancias control

25

[0052] Se usó metilcelulosa al 0,5% (MC al 0,5%) como vehículo para la preparación de lubiprostona. La lubiprostona se pesó y suspendió en MC al 0,5% a las concentraciones de preparación de 1, 3 y 10 mg/ml para preparar las sustancias control.

(3) Procedimiento de preparación de una sustancia control positiva

[0053] El sulfato de magnesio (MgSO₄) (Wako Pure chemical) se pesó y disolvió en agua destilada a las 5 concentraciones de preparación de 200 mg/ml para preparar una sustancia control positiva.

(4) Procedimiento de preparación de una solución de mezcla de hidratos de carbono

[0054] Un almidón soluble, sacarosa y lactosa monohidrato se pesaron en una proporción 6: 3: 1 y se 10 disolvieron en agua destilada que era aproximadamente el 80% de las cantidades de la preparación durante el calentamiento y, a continuación, se añadió agua destilada a la mezcla para preparar una solución a 0,4 g/ml de mezcla de hidratos de carbono.

2. Dieta baja en fibra

15

[0055] Se preparó una dieta baja en fibra según la bibliografía (Kakino y col. BMC Complementary and Alternative Medicine 2010, 10: 68).

3. Procedimiento

20

(1) Preparación de un modelo en ratas de estreñimiento inducido por dieta baja en fibra.

[0056] Las ratas se alimentaron con una dieta baja en fibra durante 1-2 semanas para inducir el estreñimiento. Se determinó que las ratas cuyos pesos fecales durante 24 horas eran significativamente menores 25 que el peso fecal durante 24 horas del grupo de pienso normal (grupo normal) (volumen fecal cuando se alimentan con la dieta baja en fibra < (volumen fecal medio del grupo de pienso normal -2 x desviación estándar)) presentaban de estreñimiento y las ratas alimentadas con la dieta baja en fibra durante más de una semana se sometieron a las pruebas como un modelo de estreñimiento crónico.

30 (3) Procedimiento experimental

[0057] El compuesto 2 (3 mg/kg, 10 mg/kg o 30 mg/kg como fármaco libre), la lubiprostona (1 mg/kg, 3 mg/kg o 10 mg/kg), MgSO₄ (2000mg/kg) o un vehículo (agua destilada: grupo control 1, MC al 0,5%: grupo control 2) se 35 administraron por vía oral aproximadamente a la 9 de la mañana usando una jeringa de vidrio de 1 ml y una sonda gástrica. A continuación, se administró por vía oral una solución de 0,4 g/ml de la mezcla de hidratos de carbono a 2 ml/organismo al grupo control 1 y a los grupos a los que se administró el compuesto 2. Se administró agua destilada al grupo de pienso normal. Los grupos de ensayo y los valores de los ejemplos se muestran en la tabla 4.

[0058] Las heces se observaron a las 4, 8,12 y 24 horas de la administración y se recogieron y pesaron, y 40 esto se estableció como el peso fecal húmedo. La suma de los pesos fecales en los momentos de recogida se estableció como el peso fecal a las 24 horas tras la administración.

[Tabla 4]

Tabla 4. Grupo de ensayo y número de animales		
Ensayo	Grupo de ensayo	Número de animales
(i)	Grupo de pienso normal	4
(ii)	Grupo control 1	4
	Grupo al que se administraron 3 mg/kg del compuesto 2	4
	Grupo al que se administraron 10 mg/kg del compuesto 2	4
	Grupo al que se administraron 30 mg/kg del compuesto 2	4
	Grupo al que se administró MgSO ₄	4
(iii)	Grupo control 2	5
	Grupo al que se administró 1 mg/kg de lubiprostona	5
	Grupo al que se administraron 3 mg/kg de lubiprostona	5
	Grupo al que se administraron 10 mg/kg de lubiprostona	5

45

(4) Procesamiento de los datos

[0059] El análisis estadístico se realizó comprobando la uniformidad de la varianza usando el método de Bartlett, y se realizó una comparación múltiple entre el grupo control 1 y el grupo al que se administró el compuesto 2 o el grupo control 2 y el grupo al que se administró lubiprostona usando el método de Dunnett cuando la varianza era uniforme y se realizó una comparación múltiple usando el método de Steel cuando la varianza no era uniforme. En cada caso, un nivel de significación <5% se consideró como una diferencia significativa.

4. Resultado

10 **[0060]** En la tabla 5 se muestran los datos combinados y resumidos obtenidos del grupo de pienso normal (i), las pruebas del compuesto 2 y la administración de sulfato de magnesio (ii) y las pruebas de la administración de lubiprostona (iii).

15 **[0061]** Tanto el compuesto 2 como la lubiprostona aumentaban de forma dependiente de dosis el peso fecal durante 24 horas después de la administración, y estos efectos en los grupos a los que se administraron 10 mg/kg o más del compuesto 2 y 10 mg/kg de lubiprostona eran significativamente mayores que en cada grupo control. También se observó un aumento del peso fecal en el grupo al que se administró MgSO₄ que es el control positivo. Además, se informó de heces líquidas en los grupos a los que se administraron 10 mg/kg o más del compuesto 2, 3 mg/kg o más de lubiprostona y MgSO₄.

20 **[0062]** Se sugirió que el compuesto 2 tenía los efectos de aumentar el volumen fecal en el modelo de estreñimiento, y era útil como agente para la prevención o el tratamiento del estreñimiento según el resultado del ejemplo 2.

25 [Tabla 5]

Tabla 5. Peso fecal durante las 24 horas posteriores a la administración	
Grupo de ensayo	Peso fecal (g)
Grupo de pienso normal	8,33
Grupo control 1	0,53
Grupo al que se administraron 3 mg/kg del compuesto 2	1,20
Grupo al que se administraron 10 mg/kg del compuesto 2	4,20
Grupo al que se administraron 30 mg/kg del compuesto 2	4,93
Grupo al que se administró MgSO ₄	3,70
Grupo control 2	0,58
Grupo al que se administró 1 mg/kg de lubiprostona	0,60
Grupo al que se administraron 3 mg/kg de lubiprostona	0,95
Grupo al que se administró 10 mg/kg de lubiprostona	1,25

Ejemplo 3

30 Estudio de dosis única en varones adultos sanos

1. Procedimiento

35 **[0063]** Se administró por vía oral el compuesto 2 a una dosis única de 2, 5, 10, 20, 40, 80 o 160 mg (equivalente de fármaco libre) o placebo justo inmediatamente antes del desayuno a varones adultos sanos. Para la administración del compuesto 2, se utilizaron comprimidos que contenían 1, 5 o 10 mg en equivalente de fármaco libre. El período de ensayo se estableció entre la administración y el alta hospitalaria 48 horas después de la administración. Las frecuencias de deposiciones se comprobaron durante la consulta con un médico, y los acontecimientos adversos (trastornos gastrointestinales) se definieron cuando se encontró un hallazgo anómalo (diarrea o heces sueltas) en función de la forma de las heces y del propio hallazgo.

2. Resultado

45 **[0064]** En los grupos a los que se administró el compuesto 2, se observó un aumento en las frecuencias de deposiciones y se determinó que las formas de las heces eran de los tipos 6 o 7 de la escala de forma de las heces de Bristol en muchos sujetos de los grupos de 80 mg y 160 mg. Por tanto, se mostró que el compuesto 2 hace las

heces blandas y aumenta la frecuencia de deposiciones también en humanos. El número de sujetos con meteorismo abdominal, dolor abdominal y diarrea registrados como trastornos gastrointestinales se muestra en la tabla 7, aunque la intensidad era leve en todos los casos.

5

[Tabla 6]

Tabla 6. Frecuencia de deposiciones después de la administración								
Dosis	Compuesto 2 (mg)							Placebo
	2	5	10	20	40	80	160	
Número de sujetos (sujetos)	6	6	6	6	6	6	6	14
Media (veces)	1,7	1,0	2,2	2,2	1,8	4,8	5,2	1,7
DE	0,8	0,9	1,2	0,8	1,7	3,5	1,2	1,1

[Tabla 7]

Tabla 7. Número de sujetos con trastornos gastrointestinales								
Dosis	Compuesto 2 (mg)							Placebo
	2	5	10	20	40	80	160	
Número de sujetos	6	6	6	6	6	6	6	14
Meteorismo abdominal	0	0	0	0	0	2	3	0
Dolor abdominal	0	0	0	0	0	4	3	0
Diarrea	1	0	2	2	2	5	6	0

10 Ejemplo 4

Estudio de dosis múltiple en varones adultos sanos

1. Procedimiento

15

[0065] El compuesto 2 a dosis de 2, 5, 10 ó 20 mg (equivalente de fármaco libre), un placebo o miglitol a una dosis de 50 mg se administraron repetidamente por vía oral una vez al día justo inmediatamente antes del desayuno los días 1 y 13 de administración, y 3 veces al día justo inmediatamente antes de cada comida los días 3 a 12 de administración a varones adultos sanos. Para la administración del compuesto 2, se utilizaron comprimidos que

20 contenían 1, 5 ó 10 mg en equivalente de fármaco libre. El periodo de prueba se estableció entre el día 1 y el día 15 de administración. Las frecuencias de deposiciones se comprobaron durante la consulta con un médico, y los acontecimientos adversos (trastornos gastrointestinales) se definieron cuando se encontró un hallazgo anómalo (diarrea o heces sueltas) en función de la forma de las heces y del propio hallazgo. A este respecto, las frecuencias de deposiciones en la tabla 8 muestran las medias diarias durante quince días (veces/día).

25

2. Resultado

[0066] Se observó una tendencia de aumento dependiente de dosis en el número de sujetos con deposiciones den tipo 6 y tipo 7 de la escala de forma de las heces de Bristol y en la frecuencia de las mismas. En la

30 tabla 9 se muestran el número de sujetos con diarrea y dolor abdominal registrados como trastornos gastrointestinales. No obstante, la intensidad de cada sujeto era leve y los trastornos desaparecían o se recuperaban sin tratamiento.

[Tabla 8]

Tabla 8. Frecuencia diaria de deposiciones después de la administración						
Dosis	Compuesto 2 (mg)				Placebo	Miglitol
	2	5	10	20		
Número de sujetos (sujetos)	8	8	8	8	8	8
Media (veces/día)	1,4	1,1	2,0	1,7	1,0	1,0
DE	0,6	0,5	1,2	1,0	0,4	0,4

[Tabla 9]

Tabla 9. Número de sujetos con trastornos gastrointestinales			
Dosis	Compuesto 2 (mg)	Placebo	Miglitol

	2	5	10	20		
Número de sujetos	8	8	8	8	8	8
Diarrea	6	5	5	6	3	2
Dolor abdominal	0	0	0	1	0	0

Ejemplo 5

Ensayo clínico en pacientes con estreñimiento crónico

5

1. Procedimiento

10 **[0067]** Tras la observación durante 2 semanas, se administró por vía oral el compuesto 2 o un placebo después de comer a 79 pacientes con estreñimiento crónico durante 4 semanas. Los pacientes que presentaban síntomas estables durante periodos prolongados se seleccionaron como pacientes de estreñimiento usando los criterios diagnósticos de estreñimiento funcional en función de los criterios de Roma III como referencia.

[0068] A cada grupo se le administró lo siguiente:

15 Grupo de 2 mg 3 v/d: administración de 2 mg del compuesto 2, 3 veces al día (después del desayuno, después del almuerzo, después de la cena).

Grupo de 20 mg 1 v/d: administración de 20 mg del compuesto 2, 1 vez al día (después del desayuno).

Grupo de 20 mg 2 v/d: administración de 20 mg del compuesto 2, 2 veces al día (después del desayuno, después de la cena).

20 Grupo de 20 mg 3 v/d: administración de 20 mg del compuesto 2, 3 veces al día (después del desayuno, después del almuerzo, después de la cena).

Grupo de placebo: administración de placebo, 3 veces al día (después del desayuno, después del almuerzo, después de la cena).

25 **[0069]** Para la administración del compuesto 2, se utilizaron comprimidos que contenían 1 ó 10 mg en equivalente de fármaco libre del compuesto 2.

30 **[0070]** Si los sujetos se quejaban de que resultaba difícil la administración adicional de 2 comprimidos debido al aumento en la frecuencia de deposiciones espontáneas o a una forma ablandada de heces que causaba problemas en la vida cotidiana, el médico cambiaba la dosis a 1 comprimido cada vez en la visita de la semana 1 o en la visita de la semana 2 y se continuaba con la administración.

2. Elementos de evaluación

35 **[0071]** Se evaluaron la frecuencia de deposiciones espontáneas, la frecuencia de deposiciones completas (frecuencia de deposiciones espontáneas sin sensación de evacuación incompleta), el porcentaje de pacientes que realizaron una deposición durante las 24 horas posteriores a la primera administración, el porcentaje de pacientes que realizaron una deposición durante las 48 horas posteriores a la primera administración, el tiempo hasta la primera deposición espontánea, la forma de las heces (escala de forma de las heces de Bristol), entre otros.

40

3. Resultado

(1) Sujeto 1

45 **[0072]** Se mostró que las frecuencias de deposiciones espontáneas por semana del sujeto 1 al que se administraron 2 mg del compuesto 2, 3 veces al día (grupo de 2 mg 3 v/d) eran de 1,1, 7,0, 7,0, 11,0 y 10,5 (veces/semana) durante el periodo de observación, semana 1, semana 2, semana 3 y semana 4 de administración, respectivamente.

50 **[0073]** Además, se mostró que los valores de las escalas de forma de las heces de Bristol del sujeto 1 eran 1,5, 3,7, 3,7, 4,1 y 3,8 (media/semana) durante el periodo de observación, semana 1, semana 2, semana 3 y semana 4 de administración, respectivamente.

[0074] También, el tiempo hasta la primera deposición era de 5 horas y 20 minutos.

(2) Sujeto 2

[0075] Se mostró que las frecuencias de deposiciones espontáneas por semana del sujeto 2 al que se administraron 20 mg del compuesto 2, 1 vez al día (grupo de 20 mg 1v/d) eran de 1,8, 12,0, 13,0 y 8,0 (veces/semana) durante el periodo de observación, semana 1, semana 2 y semana 3 de administración, respectivamente.

[0076] Además, se mostró que los valores de las escalas de forma de las heces de Bristol del sujeto 2 eran 3,0, 4,6, 4,0 y 3,4 (media/semana) durante el periodo de observación, semana 1, semana 2 y semana 3 de administración, respectivamente.

[0077] También, el tiempo hasta la primera deposición era de 24 horas y 20 minutos.

15 (3) Sujeto 3

[0078] Se mostró que las frecuencias de deposiciones espontáneas por semana del sujeto 3 al que se administraron 20 mg del compuesto 2, 2 veces al día (grupo de 20 mg 2v/d) y cuya dosis se cambiaron entonces a 10 mg del compuesto 2, 2 veces al día el día después de la administración de la semana 1 eran de 2,2, 21,0, 6,0, 6,0 y 5,0 (veces/semana) durante el periodo de observación, semana 1, semana 2, semana 3 y semana 4 de administración, respectivamente.

[0079] Además, se mostró que los valores de las escalas de forma de las heces de Bristol del sujeto 3 eran 2,0, 5,9, 4,0, 4,3 y 4,2 (media/semana) durante el periodo de observación, semana 1, semana 2, semana 3 y semana 4 de administración, respectivamente.

[0080] También, el tiempo hasta la primera deposición era de 1 hora y 20 minutos.

[0081] Se mostró que el compuesto 2 facilitaba las deposiciones espontáneas y tenía un efecto de mejora sobre la forma de las heces en pacientes con estreñimiento crónico, así mismo resultaba útil como agente para el tratamiento del estreñimiento crónico según los resultados del ejemplo 5. A este respecto, no se informó de sujetos con hipoglucemia en los grupos a los que se administró el compuesto 2.

Aplicabilidad industrial

35

[0082] Los productos farmacéuticos de la presente invención son muy útiles para la prevención o el tratamiento del estreñimiento.

REIVINDICACIONES

1. Un producto farmacéutico para su uso en la prevención o el tratamiento del estreñimiento, que comprende como principio activo 3-(3-{4-[3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-metilfenoxi}propilamino)-2,2-dimetilpropionamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
2. El producto farmacéutico según se reivindica en la reivindicación 1, que comprende como principio activo monosebacato de bis[3-(3-{4-[3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-metilfenoxi}propilamino)-2,2-dimetilpropionamida].
- 10 3. El producto farmacéutico según se reivindica en la reivindicación 1 o 2, en el que el estreñimiento es estreñimiento funcional.
4. El producto farmacéutico según se reivindica en la reivindicación 3, en el que el estreñimiento
- 15 funcional es estreñimiento idiopático crónico.
5. El producto farmacéutico según se reivindica en la reivindicación 3, en el que el estreñimiento funcional es estreñimiento inducido por fármacos.

Figura 1

