

(11) Número de Publicação: **PT 2298314 E**

(51) Classificação Internacional:

**A61K 31/557** (2014.01) **A61P 1/10** (2014.01)  
**C07D 311/94** (2014.01) **C07C 53/23** (2014.01)

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

---

(22) Data de pedido: **2002.11.14**

(30) Prioridade(s): **2001.11.14 US 331316 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2011.03.23**

(45) Data e BPI da concessão: **2014.09.03**  
**232/2014**

(73) Titular(es):

**SUCAMPO AG**  
**BAARERSTRASSE 22 6300 ZUG** CH

(72) Inventor(es):

**RYUJI UENO** US  
**MYRA L. PATCHEN** US

(74) Mandatário:

**ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO**  
**RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA** PT

**(54) Epígrafe: UNIDADE DE DOSAGEM COMPREENDENDO UM ANÁLOGO DE PROSTAGLANDINA PARA O TRATAMENTO DE OBSTIPAÇÃO**

(57) Resumo:

DESCRITA UMA UNIDADE DE DOSAGEM PARA O TRATAMENTO DE OBSTIPAÇÃO NUM DOENTE HUMANO. A UNIDADE DE DOSAGEM DA INVENÇÃO COMPREENDE UM ANÁLOGO HALOGENADO DE PROSTAGLANDINA E UM EXCIPIENTE FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL. A UNIDADE DE DOSAGEM ALIVIA A OBSTIPAÇÃO SEM EFEITOS SECUNDÁRIOS SUBSTANCIAIS.

**RESUMO**

**"UNIDADE DE DOSAGEM COMPREENDENDO UM ANÁLOGO DE PROSTAGLANDINA  
PARA O TRATAMENTO DE OBSTIPAÇÃO"**

É descrita uma unidade de dosagem para o tratamento de obstipação num doente humano. A unidade de dosagem da invenção compreende um análogo halogenado de prostaglandina e um excipiente farmaceuticamente aceitável. A unidade de dosagem alivia a obstipação sem efeitos secundários substanciais.

## **DESCRIÇÃO**

### **"UNIDADE DE DOSAGEM COMPREENDENDO UM ANÁLOGO DE PROSTAGLANDINA PARA O TRATAMENTO DE OBSTIPAÇÃO"**

#### Campo Técnico

A presente invenção refere-se a uma nova unidade de dosagem de um análogo halogenado de prostaglandina para o tratamento e prevenção de obstipação em doentes humanos.

#### Antecedentes da Técnica

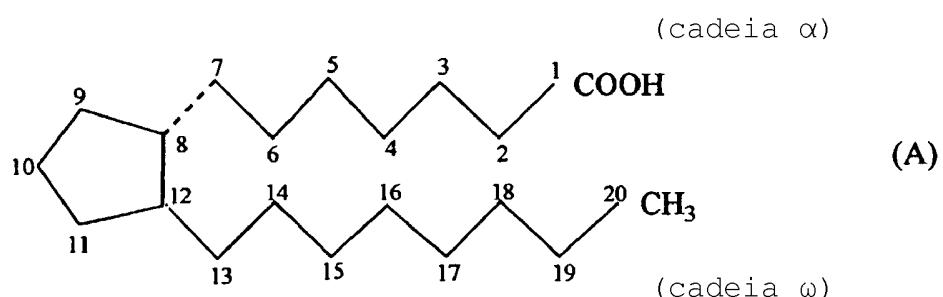
A obstipação é, geralmente, definida como uma passagem pouco frequente e difícil de fezes. Os relatórios médicos estimam que uma em cada 50 pessoas nos Estados Unidos sofre de obstipação, tornando-o um dos distúrbios mais comuns entre os Americanos. A obstipação afecta com maior probabilidade mulheres do que homens e ocorre com maior probabilidade em adultos mais velhos, apresentando um aumento exponencial depois da idade de 65. A ocorrência actual de obstipação é, provavelmente, mais elevada do que o relatado, uma vez que muitos indivíduos sofrem em casa sem procurar auxílio profissional.

Embora em alguns casos a obstipação possa ser provocada por obstrução, a maior parte da obstipação pode ser associada com factores, tais como uma dieta baixa em fibras solúveis e insolúveis, exercício inadequado, utilização de medicação (em particular, analgésicos opiáceos, antidepressivos

anti-colinérgicos, anti-histamínicos e alcalóides vinca), distúrbios do intestino, distúrbios neuromusculares, distúrbios metabólicos, baixa pressão abdominal ou atonia muscular.

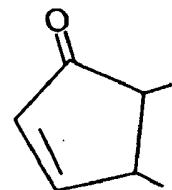
Tem sido difícil estabelecer uma definição precisa quantitativa de obstipação, devido à vasta gama de hábitos intestinais "normais" detectados, assim como aos diversos conjuntos de sintomas e sinais associados com obstipação. A FDA reconheceu uma necessidade de tratamento prescritivo de obstipação ocasional.

As prostaglandinas (daqui em diante, referidas como PG) são membros da classe de ácidos carboxílicos orgânicos, que estão contidos nos tecidos ou órgãos de humanos ou outros mamíferos e exibem uma vasta gama de actividade fisiológica. As PG encontradas na natureza (PG primárias) possuem, geralmente, um esqueleto de ácido prostanóico como apresentado na fórmula (A) :

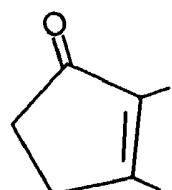


As PG são classificadas em vários tipos de acordo com a estrutura e substituintes no anel de cinco membros, por exemplo,

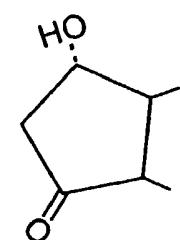
Prostaglandinas da série A (PGA);



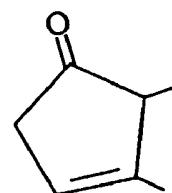
Prostaglandinas da série B (PGB);



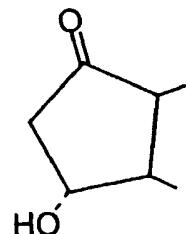
Prostaglandinas da série C (PGC);



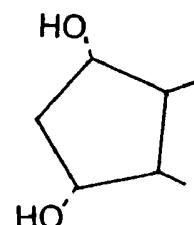
Prostaglandinas da série D (PGD);



Prostaglandinas da série E (PGE);



Prostaglandinas da série F (PGF);



e semelhantes. Além disso, estas são classificadas em PG<sub>1</sub>s contendo uma ligação dupla 13,14; PG<sub>2</sub>s contendo ligações duplas 5,6 e 13,14; e PG<sub>3</sub>s contendo ligações duplas 5,6, 13,14 e 17,18. As PG são conhecidas como possuindo várias actividades farmacológicas e fisiológicas, por exemplo, vasodilatação, indução de inflamação, agregação de plaquetas, estimulação do músculo uterino, estimulação do músculo intestinal, efeito anti-ulcerativo e semelhantes. As principais prostaglandinas produzidas no sistema gastrointestinal (GI) humano são as das séries E, I e 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)).

Sob condições fisiológicas normais, as prostaglandinas endogenamente produzidas desempenham um papel importante na manutenção da função GI, incluindo a regulação de mobilidade e trânsito intestinal e regulação da consistência 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 Supl 1: 3-6 (1988); Sanders, *Am J Physiol*, 247: G117 (1984); Pairet, et al., *Am J Physiol.*, 250 (3 pt 1): G302-G308 (1986); Gaginella, *Textbook of Secretory Diarrhea* 15-30 (Raven Press, 1990)). Quando administrada em doses farmacológicas, PGE<sub>2</sub> e PGF<sub>2α</sub> mostraram que estimulavam o trânsito intestinal e causavam diarreia (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)). Além disso, o efeito secundário mais normalmente reportado de misoprostol, um análogo de PGE<sub>1</sub> desenvolvido para o tratamento de doença de úlcera péptica, é diarreia (Monk, et al., *Drugs* 33 (1): 1-30 (1997)).

A PGE ou a PGF podem estimular os intestinos e provocar contracção intestinal, mas o efeito de mistura entérica é baixo.

Consequentemente, é impossível utilizar PGE ou PGF como catárticos devido aos efeitos secundários, tal como dores abdominais causadas pela contracção intestinal.

Os mecanismos múltiplos, incluindo a modificação de resposta de nervos entéricos, a alteração da contracção do músculo liso, estimulação da secreção de muco, estimulação celular iônica (em particular transporte electrogénico de  $\text{Cl}^-$ ) e aumento do volume de fluido intestinal foram reportados como contribuindo para os efeitos GI de 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 Supl 1: 3-6 (1988); Sanders, *Am J Physiol*, 247: G117 (1984); Pairet, et al., *Am J Physiol*, 250 (3 pt 1): G302-G308 (1986); Gaginella, *Textbook of Secretory Diarrhea* 15-30 (Raven Press, 1990); Federal Register Vol. 50, No. 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)). Demonstrou-se que as prostaglandinas possuem efeitos 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*

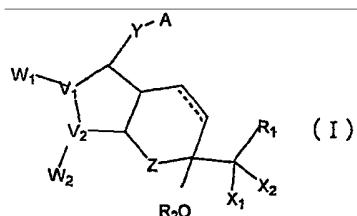
Res 2:507-520 (1976); Wallace, et al., *Aiment Pharmacol Ther* 9: 227-235 (1995)).

A Patente U.S. Nº 5317032 de Ueno et al. descreve análogos catárticos de prostaglandina, incluindo a existência de tautómeros bicíclicos e a Patente U.S. Nº 6414016 de Ueno descreve os tautómeros bicíclicos como tendo actividade pronunciada como agentes anti-obstipação. Os tautómeros bicíclicos, substituídos por um ou mais átomos de halogéneo podem ser empregues em pequenas doses para aliviar a obstipação. Na posição C-16, especialmente, os átomos de flúor podem ser empregues em pequenas doses para alívio da obstipação. Contudo, as doses pelas quais os análogos de prostaglandina são optimamente eficazes não são conhecidas. No entanto, a gama em que os análogos de PG são seguros, embora exercendo ainda efeitos terapêuticos, necessita de ser determinada. Os estudos clínicos de gama de dose serão necessários para avaliar a segurança e tolerância dos análogos de PG.

O documento US 5739161 A descreve uma composição farmacêutica para o tratamento de doença hepatobiliar com efeitos secundários reduzidos, tal como diarreia, a qual compreende 16,16-difluoro-15-ceto-PG possuindo, pelo menos, um grupo metilo ou grupo etilo no átomo de carbono na posição 17 ou 18 ou adjacente ao grupo metilo terminal da cadeia ómega como um componente essencial.

O documento WO 02/20007 A1 descreve uma composição anti-obstipação contendo um composto bicíclico halogenado como um ingrediente activo, numa proporção de estrutura bicíclica/monocíclica de, pelo menos, 1:1. O composto bicíclico halogenado é representado pela Fórmula (I) seguinte, em que X<sub>1</sub> e

$X_2$  são ambos, de um modo preferido, átomos de flúor. A composição é referida por ser útil para tratar a obstipação sem efeitos secundários substanciais, tal como dor de estômago.



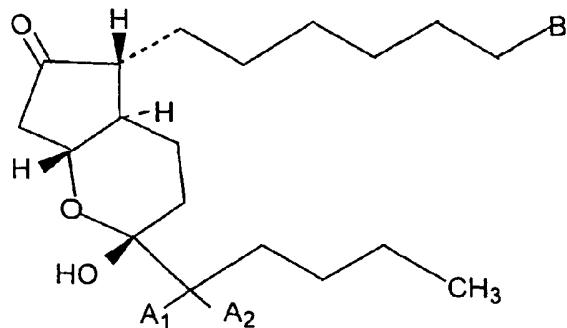
O documento WO 02/089812 A1 descreve uma composição para tratamento de obstipação induzida por fármacos, compreendendo um composto de 15-ceto-prostaglandina como um ingrediente activo. A composição é referida por ter uma forte acção antagonística contra a obstipação induzida por fármacos, sem perder substancialmente o principal efeito do fármaco.

#### Divulgação da Invenção

Deste modo, é um objectivo desta invenção proporcionar uma formulação de dosagem e uma abordagem de trabalho, terapêutica para alívio e prevenção de obstipação em doentes humanos.

Isto é, a presente invenção proporciona uma unidade de dosagem para utilização no alívio ou prevenção de obstipação num doente humano, compreendendo

(i) um análogo de prostaglandina (PG) representado pela Fórmula (I) e/ou o seu tautómero na gama de cerca de 6-72 µg:



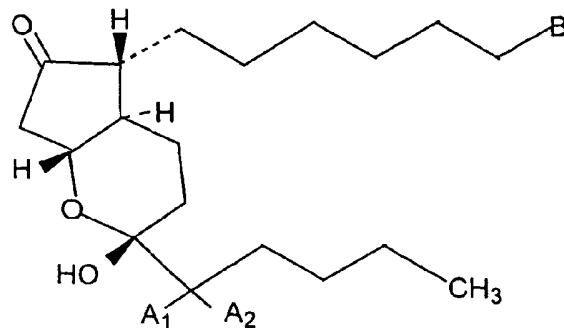
Fórmula I

em que  $A_1$  e  $A_2$  são os mesmos átomos de halogéneo ou diferentes e B é  $-COOH$ , incluindo os seus sais, ésteres ou amidas farmaceuticamente aceitáveis, e

(ii) um excipiente farmaceuticamente adequado,

em que a referida unidade de dosagem é administrada vezes suficientes por dia, de modo a que a dose diária total do análogo de PG esteja na gama de cerca de 48-72 µg.

A presente invenção também proporciona uma unidade de dosagem compreendendo um análogo de prostaglandina (PG) representado pela Fórmula (I) e/ou os seus tautómeros e um excipiente farmaceuticamente adequado, em que a unidade de dosagem contém o referido análogo de PG numa quantidade de cerca de 24 µg:



Fórmula I

em que  $A_1$  e  $A_2$  são átomos de flúor e

B é  $-COOH$ , incluindo os seus sais, ésteres ou amidas farmaceuticamente aceitáveis.

De acordo com a invenção, o análogo halogenado de PG de fórmula (I) é, de um modo preferido, halogenado com átomos de flúor, para possuir um efeito catártico. A unidade de dosagem da invenção compreende o análogo de PG de fórmula (I) e/ou o seu tautómero, na gama de cerca de 6-72  $\mu$ g por unidade. A dose diária total é cerca de 48-72  $\mu$ g. Por exemplo, a dose diária total preferida do análogo de PG é cerca de 48  $\mu$ g.

De acordo com a invenção, o excipiente farmacêutico pode, de um modo preferido, ser um ácido gordo de cadeia média, para proporcionar uma unidade de dosagem que é administrada oralmente.

## Breve Descrição dos Desenhos

Figura 1. Gráfico do número médio diário de movimentos intestinais espontâneos na população a ser tratada. Os movimentos intestinais diários foram avaliados para as doses de 0 µg, 24 µg, 48 µg e 72 µg do Composto A durante 0, 1, 2 e 3 semanas de medicação.

No gráfico, [] = valor global de p estatisticamente significativo com base num teste Cochran-Mantel Haenszel (CMH), utilizando avaliações de ridit modificadas, que controlam o sítio e utilizando o processo de teste de Shaffer múltiplo de rejeição sequencialmente modificado. \* = comparação por pares estatisticamente significativa com base num teste de Cochran-Mantel Haenszel (CMH), que compara placebo com o fármaco activo utilizando avaliações de ridit modificadas, que controlam o sítio e utilizando o processo de teste de Shaffer múltiplo de rejeição sequencialmente modificado.

Figura 2. Gráfico do número médio semanal de movimentos intestinais espontâneos na população a tratar. O número médio de movimentos intestinais foi comparado entre diferentes grupos de tratamento durante 0 semanas, semana 1, semana 2 e semana 3.

No gráfico, [] = valor global de p estatisticamente significativo com base num teste de Cochran-Mantel Haenszel (CMH) utilizando avaliações ridit modificadas, que controlam o sítio e utilizando o processo de teste de Shaffer múltiplo de rejeição sequencialmente modificado. \* = comparação por pares estatisticamente significativa com base num teste Cochran-Mantel Haenszel (CMH) que compara placebo com o fármaco activo utilizando avaliações ridit modificadas, que controlam o sítio e

utilizando o processo de teste de Shaffer múltiplo de rejeição sequencialmente modificado. A linha a ponteado representa a linha de corte para obstipação definida como movimentos intestinais espontâneos <3 por semana.

Figura 3. Gráfico do estudo da eficácia de fármaco na população a tratar. A eficácia do fármaco em estudo para os diferentes grupos de tratamento foi avaliada numa escala de 0-4, sendo 4 o mais eficaz.

No gráfico, [] = valor global de p estatisticamente significativo com base num teste de Cochran-Mantel Haenszel (CMH) utilizando avaliações ridit modificadas, que controlam o sítio e utilizando o processo de teste de Shaffer múltiplo de rejeição sequencialmente modificado. \* = comparação por pares estatisticamente significativa com base num teste Cochran-Mantel Haenszel (CMH), que compara placebo com o fármaco activo utilizando avaliações ridit modificadas, que controlam o sítio, e utilizando o processo de teste de Shaffer múltiplo de rejeição sequencialmente modificado. Escala de classificação: 0 = nada eficaz, 1 = pouco eficaz, 2 = moderadamente eficaz, 3 = bastante eficaz e 4 = extremamente eficaz.

#### Descrição detalhada da Invenção

A presente invenção proporciona uma unidade de dosagem para uma composição anti-obstipação compreendendo um análogo halogenado de prostaglandina como um ingrediente activo.

Pensa-se que os catárticos funcionam através da combinação de um ou mais mecanismos para aumentar o teor em água de fezes e

promover a transferência do conteúdo nos intestinos. Os análogos halogenados de prostaglandinas de fórmula (I) parecem aliviar a obstipação actuando, principalmente, na mucosa intestinal, para afectar a transferência de electrólitos e a água das paredes intestinais para os vasos sanguíneos e/ou a partir de vasos sanguíneos para os intestinos. Isto resulta em redução da absorção de água e/ou aumento da secreção de água através dos intestinos, aumento da mistura de água intraintestinal e transferência do conteúdo intraintestinal.

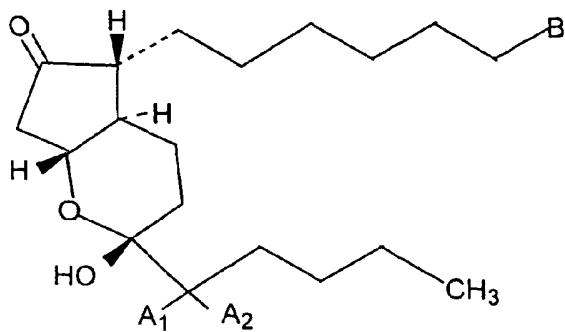
A presente requerente verificou um regime de dosagem e formulações adequadas dos análogos halogenados de prostaglandina para o tratamento e prevenção de obstipação. São aqui descritos uma unidade de dosagem compreendendo um análogo de PG e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

#### **Preparação de uma unidade de dosagem**

A unidade de dosagem compreende um análogo de prostaglandina de fórmula (I) e um excipiente farmaceuticamente aceitável. A quantidade do análogo de PG presente na unidade de dosagem está na gama de cerca de 6-72 µg. Como aqui utilizada, a expressão "cerca de", quando utilizada em conjunto com uma unidade de medida, pode ser definida como +/- 30% e +/- 20%, de um modo preferido, +/- 10%. A dose preferida está na gama de cerca de 24-72 µg. Numa forma de realização mais preferida, a dose está na gama de cerca 24-60 µg. Por exemplo, a dose da referida composição halogenada pode ser cerca de 48 µg. A unidade de dosagem da invenção é utilizada para medicamentos para o tratamento e prevenção de obstipação em humanos.

(i) Análogos de PG

O análogo de PG, na presente invenção, é representado pela fórmula (I):



Fórmula (I)

em que  $A_1$  e  $A_2$  são átomos de halogéneo e  $B$  é  $-COOH$ , o seu sal, éster ou amida farmaceuticamente aceitável.

O termo "halogéneo" é utilizado convencionalmente para incluir átomos de flúor, cloro, bromo e iodo. Os átomos de halogéneo particularmente preferidos para  $A_1$  e  $A_2$  são átomos de flúor.

O análogo halogenado de PG de fórmula (I) utilizado na presente invenção pode ser uma amida, um sal ou um éster. Esses sais incluem sais farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo, os de metais alcalinos, tais como sódio e potássio; os de metais alcalino-terrosos, tais como cálcio e magnésio; os de sais de amónio fisiologicamente aceitáveis, tais como sais de amónia, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, ciclo-hexilamina, benzilamina, peperidina, etilenodiamina, monoetanolamina,

dietanolamina, trietanolamina, monometilmmonoetanolamina, trometamina, lisina, procaina, cafeína, arginina e tetralquilamónio e semelhantes. Estes sais podem ser preparados por um processo convencional, por exemplo, a partir do ácido e base correspondentes ou por troca de sal.

Esses ésteres incluem, por exemplo, ésteres de alquilo linear e ramificado, que podem conter uma ou mais ligações insaturadas, tais como metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, t-butilo, pentilo e 2-etil-hexilo.

As amidas preferidas são metilo, etilo, propilo, isopropilo e butilamidas.

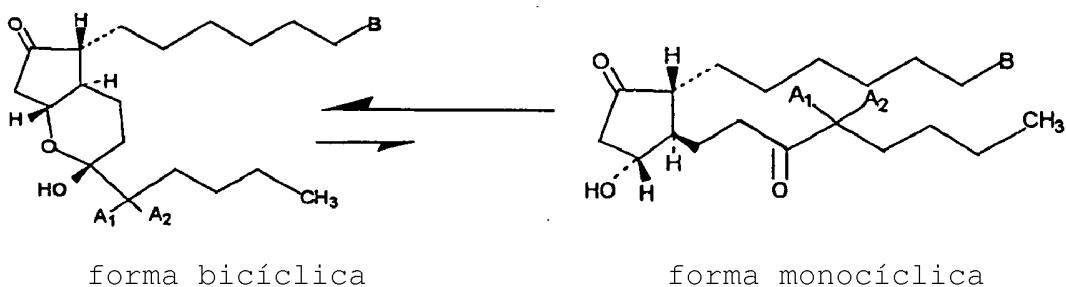
Numa forma de realização preferida, a unidade de dosagem compreende um análogo de PG de fórmula (I), na qual A<sub>1</sub> e A<sub>2</sub> são átomos de flúor. Ainda mais preferida é aquela em que B é -COOH.

Uma unidade de dosagem, como aqui definido, é uma unidade de análogo halogenado de PG a ser administrada. Podem ser administradas unidades de dosagem simples ou múltiplas, constituindo a dose, uma quantidade de análogo halogenado de PG que produz o desejado efeito catártico.

O agente activo desta invenção existe como um composto bicíclico num estado sólido, mas forma parcialmente um tautómero do composto acima quando dissolvido num solvente. Na ausência de água, os compostos representados pela fórmula (I) existem predominantemente na forma de composto bicíclico. Em meios aquosos, pensa-se que a ligação de hidrogénio ocorra entre, por exemplo, a posição cetona na posição C-15 dificultando, deste modo, a formação do anel bicíclico. Além disso, pensa-se que os

átomos de halogéneo na posição C-16 promovam a formação do anel bicíclico. O tautomerismo entre o hidroxilo na posição C-11 e a porção ceto na posição C-15, apresentada abaixo, é especialmente significativa no caso de compostos possuindo uma ligação simples 13,14 e dois átomos de flúor na posição C-16.

Consequentemente, a unidade de dosagem da presente invenção pode compreender isómeros dos compostos análogos halogenados de PG. Por exemplo, os tautómeros monocíclicos possuindo um grupo ceto na posição C-15 e átomos de halogéneo na posição C-16.



Um composto preferido, de acordo com a invenção, na sua forma monocíclica, pode ser denominado como 13,14-di-hidro-15-ceto-16,16-difluoro-PGE<sub>1</sub>, de acordo com a nomenclatura convencional de prostaglandinas.

### (ii) O Excipiente Farmaceuticamente Adequado

De acordo com a invenção, a unidade de dosagem da invenção pode ser formulada em qualquer forma. O excipiente farmaceuticamente aceitável pode ser, deste modo, seleccionado dependendo da forma desejada da unidade de dosagem. De acordo com a invenção, "excipiente farmaceuticamente aceitável"

significa uma substância inerte, a qual é adequada para a forma, combinada com o ingrediente activo da invenção.

Por exemplo, composição sólida para administração oral da presente invenção pode incluir comprimidos, preparações, grânulos e semelhantes. Nessa composição sólida, um ou mais ingredientes activos podem ser misturados com, pelo menos, um diluente inactivo, por exemplo, lactose, manitol, glucose, hidroxipropilcelulose, celulose microcristalina, amido, polivinilpirrolidona, metassilicato de aluminato de magnésio e semelhantes. De acordo com o processo normal, a composição pode conter outros aditivos para além do diluente inactivo, por exemplo, lubrificante, tal como estearato de magnésio; desintegrante, tal como gluconato de cálcio fibroso; estabilizador, tal como ciclodextrina, por exemplo,  $\alpha$ , $\beta$ - ou  $\gamma$ -ciclodextrina; ciclodextrina eterificada, tal como dimetil- $\alpha$ -, dimetil- $\beta$ -, trimetil- $\beta$ -, ou hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina; ciclodextrina ramificada, tais como glucosil-, maltosilciclodextrina; ciclodextrina formilada, ciclodextrina contendo enxofre; fosfolípidos e semelhantes. Quando as ciclodextrinas acima são utilizadas, a inclusão do composto com ciclodextrinas pode, por vezes, ser formado para melhorar a estabilidade. Alternativamente, os fosfolípidos podem ser, por vezes, utilizados para formar lipossomas, resultando em estabilidade melhorada.

Os comprimidos ou pílulas podem ser revestidos com película solúvel no estômago ou intestino, tal como açúcar, gelatina, hidroxipropilcelulose, ftalato de hidroxipropilmetylcelulose, conforme necessário. Além disso, estes podem ser formados como cápsulas com substâncias absorvíveis, tal como gelatinas. De um modo preferido, a unidade de dosagem é formulada numa cápsula de

gelatina mole com conteúdos líquidos do análogo halogenado de PG e um triglicérido de ácido gordo de cadeia média. Exemplos de triglicérido de ácido gordo de cadeia média utilizado na presente invenção incluem um triglicérido de um ácido gordo saturado ou insaturado possuindo 6-14 átomos de carbono que podem ter uma cadeia ramificada. Um ácido gordo preferido é um ácido gordo saturado de cadeia linear, por exemplo, ácido capróico (C6), ácido caprílico (C8), ácido cáprico (C10), ácido láurico (C12) e ácido mirístico (C14). Além disso, dois ou mais triglicéridos de ácido gordo de cadeia média podem ser utilizados em combinação. Além disso os excipientes adequados são divulgados no pedido PCT publicado WO 01/27099.

Uma composição líquida para administração oral pode ser emulsão, solução, suspensão, xarope e elixir farmaceuticamente aceitável, assim como o diluente inativo geralmente utilizado. Essa composição pode conter, além do diluente inativo, adjuvantes, tais como lubrificantes e suspensões, agentes adoçantes, agentes aromatizantes, conservantes, solubilizantes, antioxidantes e semelhantes. Os detalhes dos aditivos podem ser seleccionados dos descritos em qualquer livro didáctico em geral no campo farmacêutico. Estas composições líquidas podem ser directamente encerradas em cápsulas moles. As soluções para administração parentérica, por exemplo, supositório, enema e semelhantes, de acordo com a presente invenção, incluem solução, suspensão, emulsão, detergente estéril, aquosos ou não aquosos e semelhantes. A solução e suspensão aquosas incluem, por exemplo, água destilada, solução fisiológica salina e solução de Ringer.

A solução e suspensão não aquosas incluem, por exemplo, propilenoglicol, polietilenoglicol, triglicérido de ácidos gordos, óleo vegetal, tal como azeite, álcoois, tal como etanol,

polissorbato e semelhantes. Esta composição pode conter adjuvantes, tais como conservantes, humectante, emulsionante, dispersante, antioxidantes e semelhantes.

A unidade de dosagem preparada de acordo com a presente invenção é parentericamente aceitável, contudo, é preferida oralmente. A substância de teste é, de um modo preferido, dissolvida em Panacet 800 (triglicérido de ácidos gordos de cadeia média preparado por Nippon Oil & Fat Co., Ltd., Amagasaki, Japão) e introduzido numa cápsula (cada cápsula contém 200 µL da mistura).

A unidade de dosagem da presente invenção pode ser administrada sistémica ou localmente através de administração oral ou parentérica, incluindo um supositório, enema e semelhantes. As unidades de dosagem simples ou múltiplas podem ser administradas para conseguir a dose desejada.

A dose diária total do análogo de PG está na gama de cerca de 48-72 µg. De um modo preferido, a dose diária total do análogo de PG está na gama de cerca de 48-60 µg. De um modo ainda mais preferido, a dose diária total do análogo de PG é cerca de 48 µg. A dose pode variar um pouco, segundo o critério do médico, dependendo da idade e peso do doente, estados, efeito terapêutico, via de administração, tempo de tratamento e semelhantes.

## **EXEMPLOS**

Os exemplos que se seguem ilustram a presente invenção mas não pretendem, de qualquer modo, limitar o âmbito desta

invenção. São utilizadas as seguintes abreviaturas nos exemplos a seguir:

AE	Evento Adverso
ITT	Pretende Tratar
PO	Por Os (Oralmente)
PP	Por Protocolo
SE	Avaliável do ponto de vista da segurança

Todos os doentes aleatórios que tomaram, pelo menos, uma dose de medicação do estudo de dupla ocultação constituíram a população avaliável do ponto de vista da segurança (SE). Estes doentes foram incluídos nos dados demográficos, dados característicos iniciais e análise de segurança. Quanto à eficácia, foi utilizado o mesmo conjunto de dados e é referido como a população a tratar (ITT). Os doentes que não obedeceram ao regime de tratamento ou que tomaram medição concomitante desajustada foram considerados como violadores do protocolo. As análises de eficácia chave foram, também, efectuadas na população por protocolo (PP), que excluiu todos os dados para as semanas afectadas pelos violadores do protocolo. Os doentes cujo tratamento foi ajustado foram analisados no seu grupo original de tratamento (*i. e.*, conforme distribuição aleatória).

### **Exemplo 1** - Estudos de Dosagem de Fase I

A segurança e tolerância do Composto A (13,14-di-hidro-15-ceto-16,16-difluoro-PGE<sub>1</sub>) oral foram avaliadas em 16 voluntários num estudo de Fase I de dose única (Fase Ia) elevando as doses em comparação por pessoa em 6 µg, 12 µg, 24 µg, 48 µg, 72 µg e 96 µg e em 24 voluntários num estudo de Fase I de dose múltipla

(Fase Ib) elevando as doses por pessoas em 24 µg, 30 µg e 36 µg de Composto A administrado três vezes ao dia (TID) (*i. e.,* doses totais diárias por pessoa de 72 µg, 90 µg e 108 µg) durante 6 dias. Apenas as doses diárias totais do análogo de PG de cerca de 48-72 µg são de acordo com a invenção.

A toxicidade limitante da dose nos estudos de Fase I foi náusea. A dose única máxima tolerada por pessoa de Composto A foi de 96 µg e dose múltipla máxima tolerada por pessoa de Composto A foi de 36 µg, tomada TID (*i.e.,* uma dose diária total de 108 µg).

#### *Estudo do Aumento da Dose Única*

96 µg foi a dose oral única máxima tolerada de Composto A. No estudo de Fase Ia não ocorreram eventos adversos graves (SAE) em qualquer nível de dose, mas existiu um total de 49 AE. Estes ocorreram em 13 dos 17 voluntários e foram todos resolvidos. Os voluntários que receberem placebo sofreram cinco AE. A maior parte dos AE puderam ser categorizados como respostas ou eventos normalmente reportados nos ensaios clínicos de Fase I (tais como dor de cabeça e mau estar à luz) ou respostas farmacodinâmicas esperadas do Composto A (tais como perda de movimento intestinal, diarreia e cólicas abdominais).

O número de eventos adversos aumentou com a dose. O aumento na frequência e gravidade dos AE verificado entre os primeiros quatro incrementos de dose e os últimos dois incrementos de dose acoplado com o aumento adicional de AE entre os dois últimos incrementos de dose, sugeriu que 96 µg era a dose oral única máxima tolerada do Composto A.

A frequência de movimento intestinal foi avaliada durante o período de 24 horas após aplicação de dose para cada grupo de nível de dose. Os movimentos intestinais foram sentidos com o placebo e em todos os grupos de dose activa. Existiu a tendência para o aumento de movimentos intestinais em indivíduos tratados com o Composto A, quando comparado com os tratados com placebo. Os efeitos mais notórios foram observados em indivíduos tratados ao nível de dose de 96 µg. Comparado com apenas três dos doze indivíduos que apresentaram movimentos no grupo de placebo, todos os seis indivíduos no grupo dos 96 µg do Composto A apresentaram movimentos intestinais. Além disso, o número médio de movimentos intestinais por indivíduo neste grupo do Composto A (1,5) foi três vezes superior ao número médio de movimentos intestinais por indivíduo no grupo do placebo (0,5).

#### *Estudo do Aumento de Dose Múltipla*

Determinou-se que o Composto A era óptimo quando administrado na dose de 24 µg TID e determinou-se que era seguro e tolerável até os 36 µg quando administrados TID durante, pelo menos, 6 dias. Os AE que foram sentidos foram aqueles que estavam associados com a acção farmacológica do Composto A. Contudo, atendendo a que o número máximo total de movimentos intestinais foi conseguido ao nível de dose de 24 µg e que doses crescentes não foram associadas com efeitos farmacodinâmicos aumentados, mas foram associadas com um aumento de perfil de AE, o nível de dose de 24 µg foi determinado como sendo a melhor dose eficaz tolerada em voluntários saudáveis.

Os voluntários não apresentaram SAE. O principal efeito secundário limitante da dose observado durante o estudo foi

náusea. Ao nível de dose de 24 µg, um voluntário teve três episódios de náusea e ao nível de dose dos 30 µg, dois voluntários apresentaram um total de três episódios de náusea. Ao nível de dose de 36 µg, verificou-se um aumento notável na incidência de náusea, com treze episódios de náusea a serem apresentados por cinco de seis voluntários doseados a este nível. Além disto, um voluntário ao nível dos 36 µg apresentou doze episódios de diarreia ou fezes soltas, dois episódios de náusea e três episódios de cólicas abdominais durante o período de dose. Todos os sinais vitais e medições de ECG foram normais ao longo do período de estudo e não foram observadas anormalidades no sistema nervoso central ou físicas. O nível de dose de 36 µg foi determinado como sendo a dose oral múltipla máxima tolerada para o regime de tratamento TID.

A frequência de movimentos intestinais foi também avaliada neste estudo. Como no estudo de aumento de dose única de Fase I, os grupos de tratamento com o Composto A exibiram mais movimentos intestinais do que o grupo do placebo. Um total de 193 movimentos intestinais foi apresentado neste estudo. Destes, 31 ocorreram no grupo do placebo, 70 no grupo de 24 µg, 51 no grupo de 30 µg e 41 no grupo de 36 µg.

#### **Exemplo 2.** Estudos de Dosagem de Fase II

Os doentes elegíveis foram tratados com placebo ou doses diárias totais de 24 µg (para comparação), 48 µg ou 72 µg do Composto A durante 21 dias. Um placebo ou cápsula de Composto A foi tomada 3 vezes em cada dia (manhã, almoço e tarde). O Composto A foi administrado como cápsulas orais de 24 µg. Os doentes seleccionados para receber a dose diária total de 24 µg

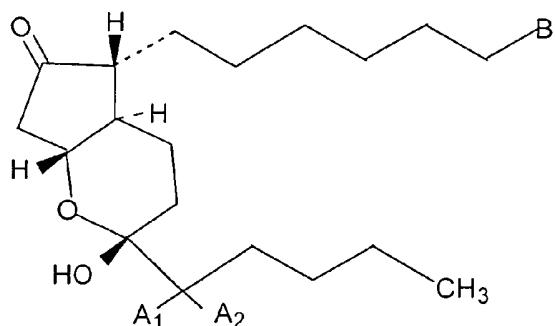
de dose de Composto A tomaram uma cápsula de Composto A de manhã e uma cápsula semelhante de placebo ao almoço e à tarde; os doentes seleccionados para receber a dose diária total de 48 µg de Composto A tomaram uma cápsula de Composto A de manhã e à tarde e uma cápsula semelhante de placebo ao almoço; os doentes seleccionados para receber a dose diária total de 72 µg do Composto A tomaram uma cápsula de Composto A de manhã, ao almoço e à tarde.

Com base nos resultados de eficácia globais, doses do Composto A tão baixas quanto 24 µg tendem para aliviar a obstipação, contudo, com base nas análises estatísticas, a dose mínima eficaz do Composto A foi de 48 µg por dia. Comparado com o tratamento com placebo, os doentes que tomaram 48 µg ou 72 µg de Composto A apresentaram aumentos estatisticamente significativos no número médio diário de movimentos intestinais espontâneos na Semana 1 e Semana 2. A administração de 48 µg ou 72 µg de Composto A produziram um aumento estatisticamente significativo na proporção de doentes que apresentaram movimentos abdominais espontâneos no Dia 1. Foram observadas melhorias estatisticamente significativas na consistência das fezes em todos os pontos de tempo pós-iniciais em doentes que tomaram 48 µg e 72 µg de Composto A. As melhorias estatisticamente significativas na gravidade da obstipação foram observadas na Semana 3 em doentes que tomaram 48 µg de Composto A e às Semanas 2 e 3 em doentes que tomaram 72 µg de Composto A.

Lisboa, 24 de Novembro de 2014

## REIVINDICAÇÕES

1. Unidade de dosagem para utilização no alívio ou prevenção da obstipação num doente humano, compreendendo um análogo de prostaglandina (PG) representado pela Fórmula (I) e/ou os seus tautómeros e um excipiente farmaceuticamente adequado, em que a unidade de dosagem contém o referido análogo de PG numa quantidade na gama de cerca de 6-72 µg:



Fórmula I

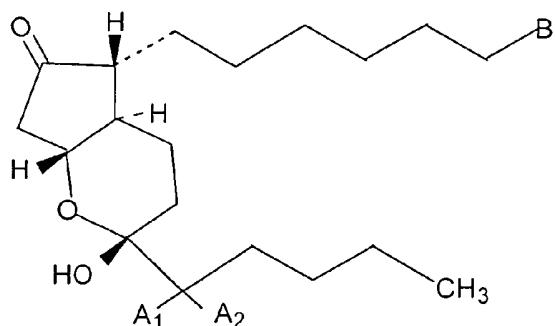
em que  $A_1$  e  $A_2$  são os mesmos ou diferentes átomos de halogéneo e

B é  $-COOH$ , incluindo os seus sais, ésteres ou amidas farmaceuticamente aceitáveis, e

em que a referida unidade de dosagem é administrada vezes suficientes por dia, de modo a que a dose diária total do análogo de PG esteja no gama de cerca de 48-72 µg.

2. Unidade de dosagem da reivindicação 1, em que o referido análogo de PG é um tautómero monocíclico de fórmula (I).
3. Unidade de dosagem da reivindicação 1 ou 2, em que A<sub>1</sub> e A<sub>2</sub> são átomos de flúor.
4. Unidade de dosagem de qualquer uma das reivindicações 1-3, em que B é -COOH.
5. Unidade de dosagem de qualquer uma das reivindicações 1-4, em que o referido análogo de PG está presente na gama de cerca de 24-72 µg.
6. Unidade de dosagem de qualquer uma das reivindicações 1-5, em que o referido análogo de PG está presente na gama de cerca de 48-60 µg.
7. Unidade de dosagem da reivindicação 6, em que o referido análogo de PG está presente na gama de cerca de 24-48 µg.
8. Unidade de dosagem da reivindicação 7, em que o referido análogo de PG está presente em cerca de 24 µg.
9. Unidade de dosagem da reivindicação 1, em que a referida dose diária total do análogo de PG é cerca de 48 µg.
10. Unidade de dosagem de qualquer uma das reivindicações 1-9, em que o referido excipiente farmaceuticamente adequado é oralmente aceitável.

11. Unidade de dosagem de qualquer uma das reivindicações 1-9, em que o referido excipiente farmaceuticamente adequado é um triglicérido de ácidos gordos de cadeia média.
12. Unidade de dosagem compreendendo um análogo de prostaglandina (PG), representado pela Formula (I) e/ou os seus tautómeros e um excipiente farmaceuticamente adequado, em que a unidade de dosagem contém o referido análogo de PG numa quantidade de cerca de 24 µg:

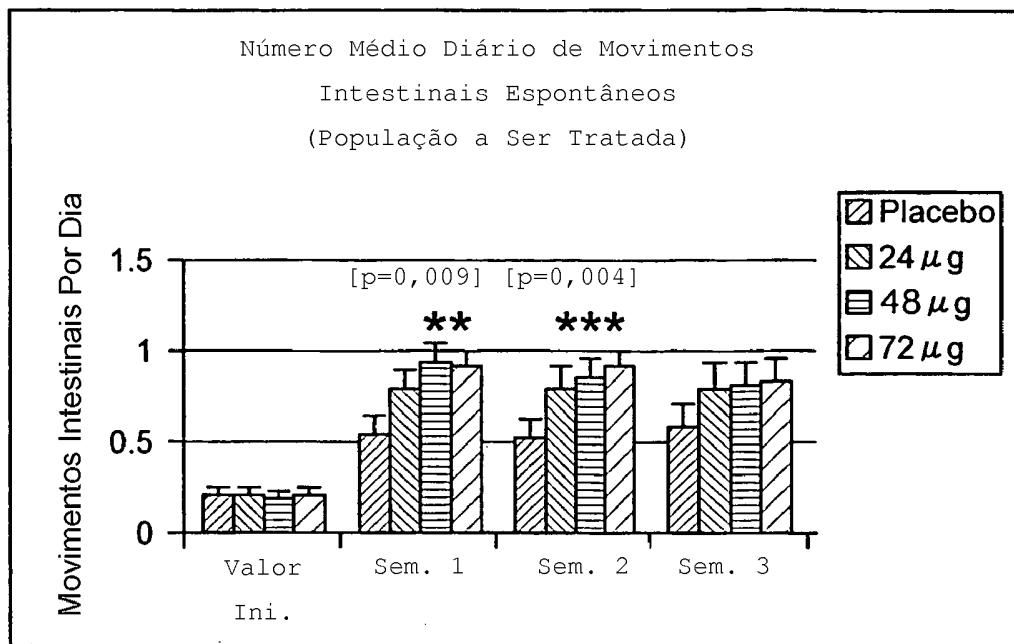
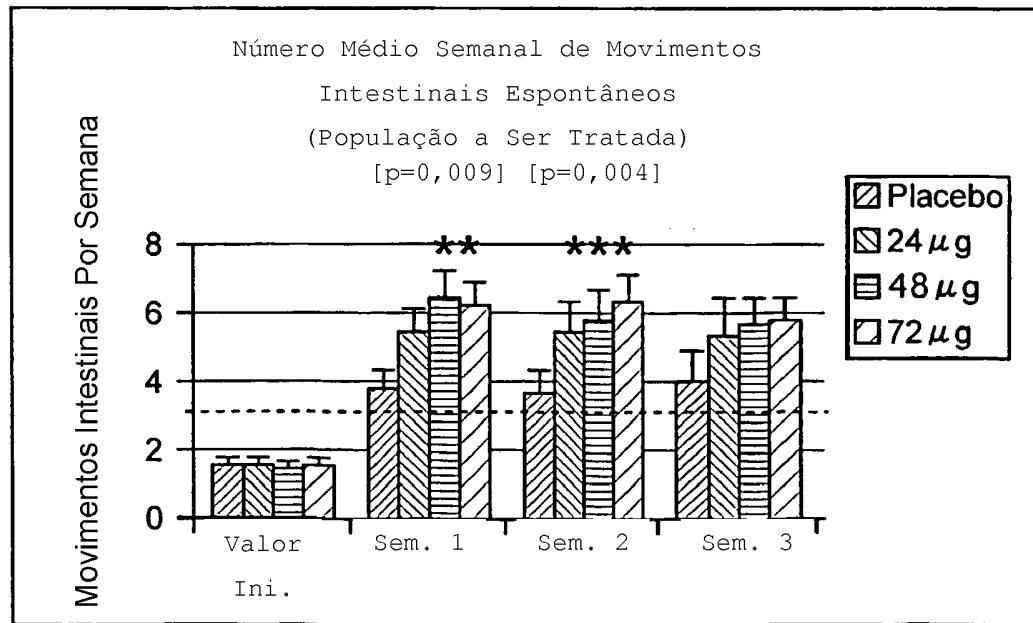


Fórmula I

em que  $A_1$  e  $A_2$  são átomos de flúor e

B é  $-COOH$ , incluindo os seus sais, ésteres ou amidas farmaceuticamente aceitáveis.

Lisboa, 24 de Novembro de 2014

*Fig. 1**Fig. 2*

*Fig.3*