



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **335441**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 31/5575 (2006.01)

A61K 31/557 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 1/10 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20053623	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2003.12.26 PCT/JP2003/16857
(22)	Inng.dag	2005.07.26	(85)	Videreføringsdag	2005.07.26
(24)	Løpedag	2003.12.26	(30)	Prioritet	2002.12.27, US, 436462 2002.12.27, US, 436463
(41)	Alm.tilgj	2005.09.26			
(45)	Meddelt	2014.12.15			
(73)	Innehaver	Sucampo AG, Graben 5, CH-6300 ZUG, Sveits			
(72)	Oppfinner	Ryuji Ueno, 11025 Stanmore Drive, Potomac, US-MD20854 MONTGOMERY, USA			
		Sachiko Kuno, 11025 Stanmore Drive Potomac, US-MD20854 MONTGOMERY, USA			
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Anvendelse av en prostaglandinforbindelse til fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av irritabel tarm-syndrom og/eller funksjonell dyspepsi		
(56)	Anførte publikasjoner	WO 02089812 A1 US 4158062 A WO 02094274 A1 US 6492417 B1 JOHANSON J F ET AL: "EFFICACY AND SAFETY OF A NOVEL COMPOUND, RU-0211, FOR THE TREATMENT OF CONSTIPATION" GASTROENTEROLOGY, W.B.SAUNDERS COMPANY, PHILADELPHIA, US, vol. 122, no. 4, SUPPL 1, April 2002 (2002-04), side A315		
(57)	Sammendrag			

Det er beskrevet en ny anvendelse av en kloridkanalåpner, spesielt en prostaglandinforbindelse, for behandling av abdominalt ubehag. Videre er det beskrevet en ny anvendelse av en kloridkanalåpner, spesielt en prostaglandinforbindelse, for behandling av funksjonelle gastro-intestinale forstyrrelser.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelse av prostaglandinforbindelse til fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av irritabel tarm syndrom og/eller funksjonell dyspepsi.

5 BAKGRUNNSTEKNIKK

Abdominalt ubestemt besvær eller abdominalt ubehag oppleves svært ofte i våre daglige liv, og det omfatter halsbrann, kvalme, brekninger, anoreksi, epigastrisk smerte, oppblåst mage, kronisk abdominal smerte, abdominalt ubehag, slik unormal tarmtendens som forstoppelse og diaré, og liknende. Forskjellige forstyrrelser kan forårsake abdominalt ubehag. Det er også kjent at abdominalt ubehag også kan oppstå som en bivirkning av legemiddel, medisiner eller kirurgisk inngrep. Det er imidlertid ennå ikke kjent noe legemiddel som kan anvendes for sikker og effektiv behandling av abdominalt ubehag.

Pasienter som har funksjonelle gastrointestinale forstyrrelser, rapporterer ofte abdominalt ubehag. Funksjonelle gastrointestinale forstyrrelser er kjennetegnet ved kroniske eller tilbakevendende gastrointestinale symptomer som ikke kan forklares med noen organisk, dvs. strukturell eller biokjemisk, unormalitet. Generelt bør funksjonelle forstyrrelser skjernes fra morfologiske eller organiske forstyrrelser hvor organstrukturene er blitt endret unormalt. En organisk forstyrrelse kan ledsage funksjonell unormalitet i organer, men den er sikkert mulig å diagnostisere, dersom det er noen underliggende organisk unormalitet.

Stress kan påvirke forskjellige organer på forskjellige måter, og det typiske eksempel på slike organer er mage- og tarmkanal. Interaksjonen mellom stress-hjerne-mage- og tarmkanalorgan kalles hjerne-tarmkanal-akse, og nå for tiden er det stor interesse for den på fagområdet. På området klinisk medisin kalles en gruppe funksjonelle forstyrrelser hvor hjerne-tarmkanal-aksen spiller en sentral rolle i patologien, funksjonelle gastrointestinale forstyrrelser.

Typiske eksempler på funksjonelle gastrointestinale forstyrrelser omfatter irritabel tarm-syndrom (IBS) og funksjonell dyspepsi (FD). Disse uttrykkene brukes ikke for utelukkende å bestemme typen av separate forstyrrelser, men brukes vanligvis for å uttrykke forskjellige overlappende symptomer manifestert i de øvre og nedre deler av tarmkanalen.

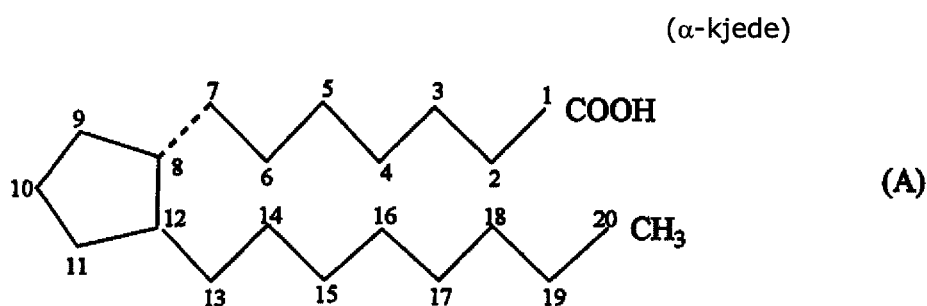
IBS er en arketypeforstyrrelse på funksjonelle gastrointestinale forstyrrelser uten noen underliggende organisk unormalitet. En IBS-pasient rapporterer vedvarende symptomer i den nedre del av mage- og tarmkanalen, slik som unormal avføring, abdominal smerte, oppblåst mage og abdominalt ubehag, samt slike symptomer i den øvre del av mage- og tarmkanalen som epigastrisk smerte, hypokondrisk smerte, kvalme, anoreksi, borborygmus, oppkast, raping og halsbrann.

En FD-pasient har ingen underliggende organisk forstyrrelse, slik som magesår, og rapporterer vedvarende symptomer i den øvre del av mage- og tarmkanalen, slik som

abdominal smerte, kvalme, anoreksi og sakte fordøyelse. Uttrykket "dyspepsi" betyr kronisk eller gjentagende smerte eller ubehag som hovedsakelig opptrer i det epigastriske område. Opp til 60 % av dyspepsipasientene har ingen underliggende organisk forstyrrelse og diagnostiseres som FD.

5 Som forklart ovenfor, er funksjonelle gastrointestinale forstyrrelser en gruppe av forstyrrelser hvor de gastrointestinale symptomene fortsetter lenge eller ved at det gjentas en periode med gjenoppblussing og lindring uten klare organiske unormaliteter. Det er ikke blitt etablert noen systematisk metode for å behandle slik forstyrrelse.

10 Prostaglandiner (heretter henvist til som PG(-er)) er medlemmer av en klasse av organiske karboksylsyrer som finnes i vev eller organer hos menneske eller andre pattedyr, og som oppviser et bredt spekter av fysiologisk aktivitet. PG-er som finnes i naturen (primære PG-er) har generelt et prostansyreskjelett som vist i formel (A):



15 (ω-kjede)

På den annen side har noen syntetiske analoger til primære PG-er modifisert skjelett. De primære PG-ene er klassifisert til PGA-er, PGB-er, PGC-er, PCD-er, PGE-er, PGF-er, PGG-er, PGH-er, PGI-er og PGJ-er i henhold til strukturen til den fem-leddede ringrest, og klassifisert videre i de følgende tre typer ved hjelp av antallet av og stillingen til den umettede binding i karbonkjederesten:

- 1: 13,14-umettet-15-OH
- 2: 5,6- og 13,14-diumettet-15-OH
- 25 3: 5,6-, 13,14- og 17-18-triumettet-15-OH

Videre er PGF-ene klassifisert i henhold til konfigurasjonen til hydroksylgruppen i 9-stillingen, i α-type (hydroksylgruppen har en α-konfigurasjon) og β-type (hydroksylgruppen har en β-konfigurasjon).

30 PGE₁ og PGE₂ og PGE₃ er kjent for å ha vasodilasjons-, hypotensjons-, gastrisk sekresjonsnedsettende, tynntarmskanalbevegelsesøkende, livmorkontraksjons-, diuretisk, bronkodilasjons- og anti-magesåraktiviteter. PGF_{1α}, PGF_{2α} og PGF_{3α} har vært kjent for å

ha hypertensjons-, vasokonstriksjons-, tynntarmskanalbevegelsesøkende, livmorskontraksjons-, luteinlegemeatrofi- og bronkokonstriksjonsaktiviteter.

Oppfinnerne av den foreliggende oppfinnelse har funnet at prostaglandinforbindelser åpner kloridkanaler, spesielt CIC-kanaler, mer spesielt CIC-2-kanal

5 (PCT/JP02/08705).

Det er imidlertid ikke kjent hvordan kloridkanalåpnere og/eller prostaglandinforbindelser virker på abdominalt ubehag eller de funksjonelle gastrointestinale forstyrrelser.

10 BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Oppfinneren av den foreliggende oppfinnelse har utført intensive studier og funnet at en klordikanalåpner, spesielt prostaglandinforbindelse, har en signifikant effekt på abdominalt ubehag, spesielt på funksjonelle gastrointestinale forstyrrelser, slik som IBS og FD, noe som resulterte i fullførelsen av den foreliggende oppfinnelse.

15 Den foreliggende oppfinnelse vedrører således anvendelse av en prostaglandinforbindelse til fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling abdominalt ubehag hos et pattedyrindivid, som omfatter administrering av en effektiv mengde av en prostaglandinforbindelse, til individet.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører videre et farmasøytisk preparat for behandling av funksjonelle gastrointestinale forstyrrelser hos et pattedyrindivid, som omfatter en effektiv mengde av en prostaglandinforbindelse.

Enda ytterligere vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en prostaglandinforbindelse, til fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av funksjonelle gastrointestinale forstyrrelser hos et pattedyrindivid.

25

NÆRMERE BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Kloridkanalåpneren som anvendes er ikke spesielt begrenset, og kan være hvilken som helst forbindelse så lenge som den har en kloridkanalåpnende aktivitet. Den kloridkanalåpnende aktivitet kan bekreftes ved å måle økningen i kloridionstrømninger gjennom en kloridkanal i en cellemembran fra innsiden til utsiden av cellen eller i den motsatte retning. For eksempel er det mulig å utføre en screening med hensyn på en forbindelse som har kloridkanalåpnende aktivitet ved å anvende en slik kjent prøvestrategi som "patch clamp". Foretrukket kloridkanalåpner er en CIC-kanalåpner, spesielt en CIC-2-kanalåpner.

35 Eksempler på forbindelser som har åpningsaktiviteten til en CIC-2-kanal, omfatter syklooksygenaseinhibitor, ikke-steroidalt antiinflammatorisk middel (f. eks. ibuprofen og ebselen), proteinkinase A, oljesyre, elaidinsyre, arakidonsyre, cellevekstfaktor (f. eks. TGF α (transformerende vekstfaktor- α) og KGF (keratinocyttevekstfaktor)), benzimidazol-

derivater og prostaglandinforbindelse. Forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse er en prostaglandinforbindelse.

Nomenklaturen til prostaglandinforbindelsene som anvendes her er basert på nummereringssystemet til prostansyren representert i formel (A) ovenfor.

5 Formel (A) viser et grunnkjelett for C-20-karbonatomene, men den foreliggende oppfinnelse er ikke begrenset til de som har det samme antall karbonatomer. I formel (A) starter nummereringen av karbonatomene som utgjør grunnkjelettet i PG-forbindelsene i karboksylsyren (nummerert 1), og karbonatomene i α -kjeden nummereres 2 til 7 mot 5-ringen, de i ringen er 8-12 og de i ω -kjeden er 13-20. Når antallet karbonatomer
10 reduseres i α -kjeden, fjernes nummeret i rekkefølgen som starter fra 2-stilling; og når antallet karbonatomer økes i α -kjeden, navngis forbindelser som substitusjonsforbindelser som har respektive substituenten i 2-stillingen i stedet for karboksygruppen (C-1). Likeledes fjernes nummeret når antallet karbonatomer reduseres i ω -kjeden, i rekkefølgen som starter fra 20-stilling; og når antallet karbonatomer økes i ω -kjeden, navngis karbon-
15 atomene utenfor 20-stilling som substituenten. Stereokjemi for forbindelsene er den samme som den for formel (A) ovenfor med mindre annet er angitt.

Hvert av uttrykkene PGD, PGE og PGF utgjør generelt en PG-forbindelse som har hydroksygrupper i stillingene 9 og/eller 11, men i den foreliggende beskrivelse omfatter disse uttrykkene også de som har andre substituenten enn hydroksygruppen i stillingene
20 9 og/eller 11. Slike forbindelser henvises til som 9-dehydroksy-9-substituerte-PG-forbindelser eller 11-dehydroksy-11-substituerte-PG-forbindelser. En PG-forbindelse som hydrogen i stedet for hydroksygruppen, kalles ganske enkelt 9- eller 11-dehydroksy-PG-forbindelse.

Som angitt ovenfor er nomenklaturen til PG-forbindelsene basert på prostansyre-
25 skjelettet. I tilfellet at forbindelsen har en lignende delstruktur som et prostaglandin, kan imidlertid forkortelsen for "PG" brukes. En PG-forbindelse hvor α -kjeden er forlenget med to karbonatomer, det vil si som har 9 karbonatomer i α -kjeden, navngis således som 2-dekarboksy-2-(2-karboksyetyl)-PG-forbindelse. Likeledes navngis en PG-forbindelse som har 11 karbonatomer i α -kjeden, som 2-dekarboksy-2-(4-karboksybutyl)-PG-forbindelse.
30 En PG-forbindelse hvor ω -kjeden er forlenget med to karbonatomer, det vil si som har 10 karbonatomer i ω -kjeden, navngis videre som 20-etyl-PG-forbindelse. Disse forbindelsene kan imidlertid også navngis i henhold til IUPAC-nomenklaturene.

Eksempler på analogene (inkludert substituerte derivater) eller derivatene omfatter en PG-forbindelse hvor karboksygruppen i enden av α -kjeden er forestret; en
35 forbindelse hvor α -kjeden er forlenget; fysiologisk akseptabelt salt derav; en forbindelse som har en dobbeltbinding i 2-3-stillingen eller en trippelbinding i 5-6-stillingen; en forbindelse som har substituent(er) i stilling 3, 5, 6, 16, 17, 18, 19 og/eller 20; og en forbindelse som har lavere alkyl- eller en hydroksy(lavere)alkylgruppe i stilling 9 og/eller 11 i stedet for hydroksygruppen.

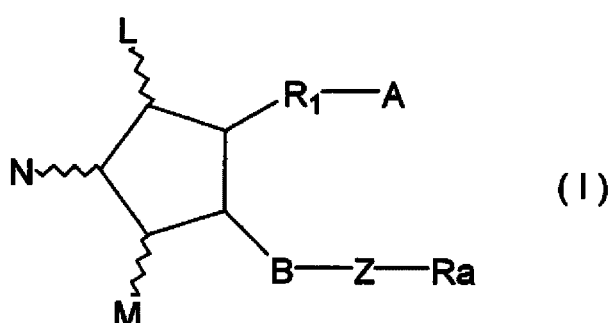
Ifølge foreliggende beskrivelse omfatter foretrukne substituent i stilling 3, 17, 18 og/eller 19 alkyl som har 1-4 karbonatomer, spesielt metyl og etyl. Foretrukne substituent i 16-stillingen omfatter lavere alkyl, slik som metyl og etyl, hydroksy, slike halogenatomer som klor og fluor, og slikt aryloksy som trifluormetylphenoksy. Foretrukne substituent i 17-stillingen omfatter slikt lavere alkyl som metyl og etyl, hydroksy, slike halogenatomer som klor og fluor, slikt aryloksy som trifluormetylphenoksy. Foretrukne substituent i 20-stillingen omfatter slik mettet eller umettet lavere alkyl som C₁₋₄alkyl, slik lavere alkoksy som

C₁₋₄alkoksy og slikt lavere alkoksyalhyl som C₁₋₄alkoksy-C₁₋₄alkyl. Foretrukne substituent i 5-stillingen omfatter halogenatomer, slik som klor og fluor. Foretrukne substituent i 6-stillingen omfatter en oksogruppe som danner en karbonylgruppe. Stereokjemi for PG-er som har hydroksy-, lavere alkyl- eller hydroksy(lavere)alkylsubstituent i 9-stilling og/eller 11-stilling, kan være α , β eller en blanding derav.

Videre kan analogene eller derivatene ovenfor være forbindelser som har en alkoksy-, sykloalkyl-, sykloalkyloksy-, fenoksy- eller fenylgruppe i enden av ω -kjeden, hvor kjeden er kortere enn de primære PG-ene.

Forbindelser omtalt i den foreliggende beskrivelse er representert ved formelen

(I)

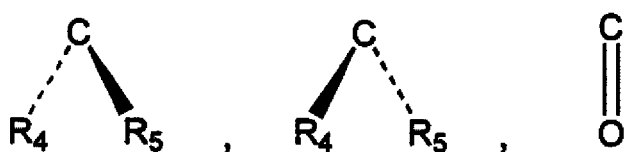


hvor L, M og N er hydrogen, hydroksy, halogen, lavere alkyl, hydroksy(lavere)alkyl, lavere alkanoyloksy eller okso, hvor minst én av L og M er en annen gruppe enn hydrogen, og den fem-leddede ring kan ha minst én dobbeltbinding;

A er -CH₃, -CH₂OH, -COCH₂OH eller -COOH eller et funksjonelt derivat derav;

B er en enkeltbinding, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -C $\equiv$ C-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH-, -C $\equiv$ C-CH₂- eller -CH₂-C $\equiv$ C-;

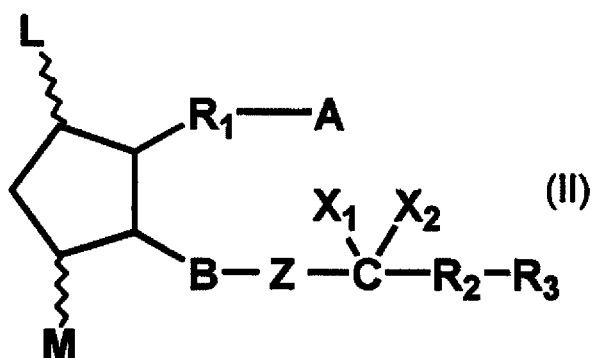
Z er



eller en enkeltbinding,

hvor R_4 og R_5 er hydrogen, hydroksy, halogen, lavere alkyl, lavere alkoksy eller hydroksy(lavere)alkyl, hvor R_4 og R_5 ikke er hydroksy og lavere alkoksy samtidig;
 R_1 er en mettet eller umettet, toverdig, lavere eller middels alifatisk hydrokarbonrest som er usubstituert eller substituert med halogen, alkyl, hydroksy, okso, aryl eller hetero-
 5 syklisk gruppe, og hvor minst ett av karbonatomene i det alifatiske hydrokarbon eventuelt er substituert med oksygen, nitrogen eller svovel; og
 R_a er en mettet eller umettet, lavere eller middels alifatisk hydrokarbonrest som er usubstituert eller substituert med halogen, okso, hydroksy, lavere alkyl, lavere alkoksy, lavere alkanoyloksy, syklo(lavere)alkyl, syklo(lavere)alkyloksy, aryl, aryloksy, en
 10 heterosyklisk gruppe eller heterosyklisk-oksy-gruppe; lavere alkoksy; lavere alkanoyloksy; syklo(lavere)alkyl; syklo(lavere)alkyloksy; aryl; aryloksy; heterosyklisk gruppe; eller heterosyklisk-oksy-gruppe.

En foretrukket forbindelse anvendt ved den foreliggende oppfinnelse er representert ved formelen (II):



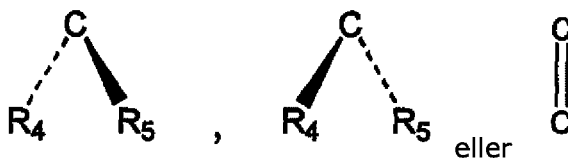
15 hvor L er okso, M er hydroksy;

A er $-\text{COOH}$, eller et salt, ester eller amid derav;

hvor esteren er en ester valgt fra gruppen bestående av metylester, etylester, propylester, isopropylester, butylester, isobutylester, t-butylester, pentylester, 1-syklopropylester, vinylester, allylester, etynylester, propynylester, hydroksyetylester, metoksymetylester, 1-metoksyetylester, fenylester, tolylester, t-butylfenylester, salisylester, 3,4-dimetoksyfenylester, benzamidofenylester, benzylester, tritylester og benzhydrylester; og amidet er et amid valgt fra gruppen bestående av metylamid, etylamid, dimetylamid, dietylamid, anilid, toluidid, metylsulfonylamid, etylsulfonylamid og
 20 tolylsulfonylamid;

B er $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

Z er



hvor R_4 og R_5 er hydrogen eller hydroksy, hvor R_4 og R_5 ikke er hydroksy samtidig;

X_1 og X_2 er fluor;

R_1 er mettet eller umettet, toverdig, rettkjedet eller forgrenet C1-10 alifatisk hydro-
5 karbonrest;

R_2 er en enkeltbinding, og

R_3 er rettkjedet eller forgrenet C1-6 alkyl.

I formelen ovenfor er uttrykket "umettet" i definisjonene for R_1 og R_a ment å
omfatte minst én eller flere dobbeltbindinger og/eller trippelbindinger som er til stede
10 isolert, separat eller i serier mellom karbonatomer i hoved- og/eller sidekjeden. Ifølge den
vanlige nomenklatur er en umettet binding mellom to stillinger etter hverandre represent-
ert ved å angi det laveste nummeret til de to stillingene, og en umettet binding mellom to
distale stillinger er representert ved å angi begge stillingene.

Uttrykket "lavere eller middels alifatisk hydrokarbon" henviser til en rettkjedet
15 eller forgrenet hydrokarbongruppe som har 1-14 karbonatomer (for en sidekjede er 1 til 3
karbonatomer foretrukket) og fortrinnsvis 1 til 10, spesielt 1 til 8 karbonatomer.

Uttrykket "halogenatom" dekker fluor, klor, brom og jod.

Uttrykket "lavere" er gjennom beskrivelsen ment å omfatte en gruppe som har 1
til 6 karbonatomer med mindre annet er angitt.

20 Uttrykket "lavere alkyl" henviser til en rettkjedet eller forgrenet, mettet hydro-
karbongruppe som inneholder 1 til 6 karbonatomer, og omfatter for eksempel metyl, etyl,
propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, t-butyl, pentyl og heksyl.

Uttrykket "lavere alkylen" henviser til en rettkjedet eller forgrenet, toverdig,
mettet hydrokarbongruppe som inneholder 1 til 6 karbonatomer, og omfatter for
25 eksempel metylen, etylen, propylen, isopropylen, butylen, isobutylen, t-butylen, pentylen
og heksylen.

Uttrykket "lavere alkoksy" henviser til en gruppe lavere alkyl-O-, hvor lavere
alkyl er som definert ovenfor.

Uttrykket "hydroksy(lavere)alkyl" henviser til et lavere alkyl som definert
30 ovenfor, som er substituert med minst én hydroksygruppe, slik som hydroksymetyl, 1-
hydroksyetyl, 2-hydroksyetyl og 1-metyl-1-hydroksyetyl.

Uttrykket "lavere alkanoyloksy" henviser til en gruppe representert ved formelen
RCO-O-, hvor RCO- er en acylgruppe dannet ved oksidasjon av en lavere alkylgruppe som
definert ovenfor, slik som acetyl.

35 Uttrykket "syklo(lavere)alkyl" henviser til en sykklisk gruppe dannet ved ring-
slutning av en lavere alkylgruppe som definert ovenfor, men som inneholder tre eller flere
karbonatomer, og omfatter for eksempel syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl og
sykloheksyl.

Uttrykket "syklo(lavere)alkyloksy" henviser til gruppen syklo(lavere)alkyl-O-, hvor syklo(lavere)alkyl er som definert ovenfor.

Uttrykket "aryl" kan omfatte usubstituerte eller substituerte, aromatiske hydrokarbonringer (fortrinnsvis monosykliske grupper), for eksempel fenyl, tolyl og xylyl.

5 Eksempler på substituentene er halogenatom og halo(lavere)alkyl, hvor halogenatom og lavere alkyl er som beskrevet ovenfor.

Uttrykket "aryloksy" henviser til en gruppe representert ved formelen ArO- , hvor Ar er aaryl som definert ovenfor. Uttrykket "heterosyklisk gruppe" kan omfatte mono- til trisyklisk, fortrinnsvis monosyklisk heterosyklisk gruppe som er en 5- til 14-, fortrinnsvis 10 5- til 10-leddet ring som eventuelt har substituert karbonatom og 1 til 4, fortrinnsvis 1 til 3 av 1 eller 2 typer heteroatomer valgt fra nitrogenatom, oksygenatom og svovelatom. Eksempler på den heterosykliske gruppe omfatter furyl, tienyl, pyrrolyl, oksazoly, isoksazoly, tiazoly, isotiazoly, imidazoly, pyrazoly, furazanyl, pyranyl, pyridyl, pyridaziny, pyrimidyl, pyraziny, 2-pyrroliny, pyrrolidiny, 2-imidazolinyl, imidazolidiny, 15 2-pyrazolinyl, pyrazolidiny, piperidino, piperaziny, morfolino, indoly, benzotienyl, kinoly, isokinoly, puriny, kinazolinyl, karbazoly, akridiny, fenantridiny, benzimidazoly, benzimidazolinyl, benzotiazoly og fenotiaziny. Eksempler på substituenten i dette tilfellet omfatter halogen og halogensubstituert lavere alkylgruppe, hvor halogenatom og lavere alkylgruppe er som beskrevet ovenfor.

20 Uttrykket "heterosyklisk-oksy-gruppe" betyr en gruppe representert ved formelen HcO- , hvor Hc er en heterosyklisk gruppe som beskrevet ovenfor.

Uttrykket "funksjonelt derivat" av A omfatter salter (fortrinnsvis farmasøytisk akseptable salter), etere, estere og amider.

Egnede "farmasøytisk akseptable salter" omfatter vanlig brukte, ikke-toksiske 25 salter, for eksempel et salt med en slik uorganisk base som et alkalimetallsalt (slik som natriumsalt og kaliumsalt), et jordalkalimetallsalt (slik som kalsiumsalt og magnesiumsalt), et ammoniumsalt; eller et salt med en organisk base, for eksempel et aminsalt (slik som metylaminsalt, dimetylaminsalt, sykloheksylaminsalt, benzylaminsalt, piperidinsalt, etylendiaminsalt, etanolaminsalt, dietanolaminsalt, trietanolaminsalt, tris(hydroksy- 30 metylamino)etansalt, monometylmonoetanolaminsalt, prokainsalt og koffeinsalt), et basisk aminosyresalt (slik som argininsalt og lysinsalt), tetraalkylammoniumsalt og liknende. Disse saltene kan fremstilles ved hjelp av en vanlig fremgangsmåte, for eksempel fra den tilsvarende syre og base, eller ved hjelp av saltombytting.

Eksempler på eterne omfatter alkyletere, for eksempel laver alkyletere, slik som 35 metyleter, etyleter, propyleter, isopropyleter, butyleter, isobutyleter, t-butyleter, pentyleter og 1-syklopropyleter; og middels eller høyere alkyletere, slik som oktyleter, dietylheksyleter, lauryleter og cetyleter; umettede etere, slik som oleyleter og linolenyleter; lavere alkenyletere, slik som vinyleter og allyleter; lavere alkynyletere, slik som etynyleter og propynyleter; hydroksy(lavere)alkyletere, slik som hydroksyetyleter og

hydroksyisopropyleter; lavere alkoksy(lavere)alkyletere, slik som metoksymetyleter og 1-metoksyetyleter; eventuelt substituerte aryletere slik som fenyleter, tosyler, t-butylfenyleter, salisyler, 3,4-di-metoksyfenyleter, og benzamidofenyleter; og aryl(lavere)-alkyletere, slik som benzyleter, trityleter og benzhydryleter.

5 Eksempler på esterne omfatter alifatiske estere, for eksempel lavere alkylestere, slik som metylester, etylester, propylester, isopropylester, butylester, isobutylester, t-butylester, pentylester og 1-syklopropyletylester; lavere alkenylestere, slik som vinylester og allylester; lavere alkynylestere, slik som etynylester og propynylester; hydroksy- (lavere)alkylestere, slik som hydroksyetylester; lavere alkoksy(lavere)alkylestere, slik
10 som metoksymetylester og 1-metoksyetylester; og eventuelt substituerte arylestere, slik som for eksempel fenylester, tolylester, t-butylfenylester, salisyler, 3,4-dimetoksyfenylester og benzamidofenylester; og aryl(lavere)alkylester, slik som benzylester, tritylester og benzhydrylester.

Amidet i A betyr en gruppe representert ved formel $-\text{CONR}'\text{R}''$, hvor hver av R' og
15 R'' er hydrogen, lavere alkyl, aryl, alkyl- eller arylsulfonyl, lavere alkenyl og lavere alkynyl og omfatter for eksempel lavere alkylamider, slik som metylamid, etylamid, dimetylamid, og dietylamid; arylamider, slik som anilid og toluidid; og alkyl- eller arylsulfonylamider slik som metylsulfonylamid, etylsulfonylamid og tolylsulfonylamid.

Foretrukne eksempler på L og M omfatter hydroksy og okso, og spesielt er M
20 hydroksy og L er okso som har en 5-leddet ringstruktur av såkalt PGE-type. Foretrukket eksempel på A er $-\text{COOH}$, dens farmasøytisk akseptable salt, ester eller amid derav.

Foretrukket eksempel på X_1 og X_2 er fluor, såkalt 16,16-difluortype.

Foretrukket R_1 er en hydrokarbonrest som inneholder 1-10 karbonatomer, fortrinnsvis 6-10 karbonatomer. Videre er minst ett karbonatom i det alifatiske hydro-
25 karbon eventuelt substituert med oksygen, nitrogen eller svovel. Eksempler på R_1 omfatter for eksempel de følgende grupper:

- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
- $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$,
30 - $\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$,
- $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$,
- $\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$,
- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
35 - $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$,
- $\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$,
- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$,

- CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
- CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
- CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH=CH-,
- CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- og
- 5 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-.

Foretrukket R_a er et hydrokarbon som inneholder 1-10 karbonatomer, mer foretrukket 1-8 karbonatomer. R_a kan ha én eller to sidekjeder som har ett karbonatom.

Konfigurasjonen til ringen og α- og/eller ω-kjedene i formel (I) og (II) kan være like med eller forskjellige fra den til de primære PG-er. Den foreliggende oppfinnelse
 10 omfatter imidlertid også en blanding av en forbindelse som har en primærtypekonfigurasjon, og en forbindelse av en ikke-primærtypekonfigurasjon.

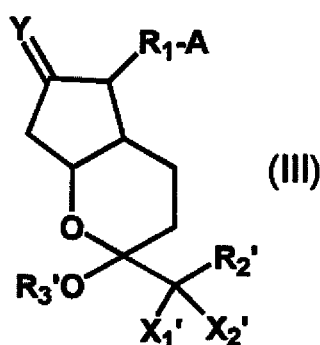
Ved den foreliggende oppfinnelse kan PG-forbindelsen som er dihydro mellom 13 og 14, og keto (=O) i 15-stilling, være i keto-hemiacetal-likevekten ved dannelsen av et hemiacetal mellom hydroksy i 11-stilling og keto i 15-stilling.

15 Det er for eksempel blitt avslørt at når både X₁ og X₂ er halogenatomer, spesielt fluoratomer, inneholder forbindelsen en tautomerisk isomer, bisyklisk forbindelse.

Dersom slike tautomeriske isomerer som ovenfor er til stede, varierer andelen av begge tautomeriske isomerer med strukturen til resten av molekylet eller typen til substituenten som er til stede. Noen ganger kan én isomer være til stede i overvekt
 20 sammenlignet med den andre. Det skal imidlertid forstås at den foreliggende oppfinnelse omfatter begge isomerer.

Videre omfatter 15-keto-PG-forbindelsene omtalt i beskrivelsen den bisykliske forbindelse og analoger eller derivater derav.

Den bisykliske forbindelse er representert ved formel (III)



25

hvor A er -CH₃, -CH₂OH, -COCH₂OH eller -COOH, eller et funksjonelt derivat derav;

X₁' og X₂' er hydrogen, lavere alkyl eller halogen;

Y er



hvor R_4' og R_5' er hydrogen, hydroksy, halogen, lavere alkyl, lavere alkoksy eller hydroksy(lavere)alkyl, hvor R_4' og R_5' ikke er hydroksy og lavere alkoksy samtidig.

R_1 er en mettet eller umettet, toverdig, lavere eller middels alifatisk hydro-
 5 karbonrest, som er usubstituert eller substituert med halogen, alkyl, hydroksy, okso, aryl eller en heterosyklisk gruppe, og hvor minst ett karbonatom i det alifatiske hydrokarbon eventuelt er substituert med oksygen, nitrogen eller svovel; og

R_2' er en mettet eller umettet, lavere eller middels alifatisk hydrokarbonrest, som er usubstituert eller substituert med halogen, okso, hydroksy, lavere alkyl, lavere alkoksy,
 10 lavere alkanoyloksy, syklo(lavere)alkyl, syklo(lavere)alkyloksy, aryl, aryloksy, en heterosyklisk gruppe eller en heterosyklisk-oksy-gruppe; lavere alkoksy; lavere alkanoyloksy; syklo(lavere)alkyl; syklo(lavere)alkyloksy; aryl; aryloksy; heterosyklisk gruppe; heterosyklisk-oksy-gruppe.

R_3' er hydrogen, lavere alkyl, syklo(lavere)alkyl, aryl eller en heterosyklisk
 15 gruppe.

Selv om forbindelsene som beskrives kan representeres ved hjelp av en formel eller et navn basert på ketotype, uansett tilstedeværelse eller fravær av isomerene, skal det dessuten legges merke til at en slik struktur eller et slikt navn ikke er ment å utelukke forbindelsen av hemiacetaltype.

20 I følge beskrivelsen kan hvilke som helst isomerer, slik som de individuelle tautomeriske isomerer, blandingen derav eller optiske isomerer, blandingen derav, en racemisk blanding, og andre steriske isomerer anvendes for det samme formål.

Noen av forbindelsene som anvendes ved den foreliggende oppfinnelse, kan fremstilles ved hjelp av fremgangsmåtene som er beskrevet i US patentskrifter nr.
 25 5 073 569, 5 166 174, 5 221 763, 5 212 324, 5 739 161 og 6 242 485.

Uttrykket "klorid- eller ClC- eller ClC-2-kanalåpner" brukt her omfatter forbindelsen som aktiverer, fremmer eller modulerer Cl^- -strømmen, Cl^- -utskillelsen eller Cl^- -transporten ved å åpne klorid- eller ClC- eller ClC-2-kanaler.

I henhold til den foreliggende oppfinnelse kan et pattedyrindivid behandles ved
 30 hjelp av et farmasøytisk preparat ifølge en den foreliggende oppfinnelse ved å administrere forbindelsen som anvendes ved den foreliggende oppfinnelse. Individet kan være hvilket som helst pattedyrindivid, inkludert et menneske. Forbindelsen kan appliseres systemisk eller topisk. Vanligvis kan forbindelsen administreres ved hjelp av oral administrering, intravenøs injeksjon (inkludert innsprøyting), subkutan injeksjon,
 35 intrarektal administrering, intravaginal administrering, transdermal administrering og lignende. Dosen kan variere avhengig av dyrearten, alderen, kroppsvekten, symptomet

som skal behandles, ønsket terapeutisk effekt, administreringsvei, behandlingstid og lignende. En tilfredsstillende effekt kan oppnås ved hjelp av systemisk administrering 1-4 ganger pr. dag eller kontinuerlig administrering med en mengde på 0,001-1000 µg/kg pr. dag, mer foretrukket 0,01-100 µg/kg, mest foretrukket 0,1-10 µg/kg.

5 Et typisk behandlingsregime innebærer administrering til en menneskepasient av et farmasøytisk preparat som inneholder fra ca. 18 til ca. 30 µg aktiv bestanddel ifølge oppfinnelsen fra én til tre ganger daglig, idet ca. 24 µg to ganger daglig er foretrukket. Preparatet for den orale administrering kan administreres med eller uten mat og/eller vann.

10 Forbindelsen kan fortrinnsvis formuleres i et farmasøytisk preparat egnet for administrering på en vanlig måte. Preparatet kan være de som er egnet for oral administrering, injeksjon eller innsprøyting, samt det kan være et eksternt middel, suppositorium eller pessar.

Preparatet ifølge den foreliggende oppfinnelse kan videre inneholde fysiologisk
15 akseptable additiver. Additivene kan omfatte bestanddelene som anvendes sammen med de foreliggende forbindelser, slik som eksipiens, fortynner, fyllstoff, oppløsningsmiddel, smøremiddel, adjuvans, bindemiddel, desintegrator, belegningsmiddel, innkapslingsmiddel, salvebase, suppositoriumbase, aerosoldannende middel, emulgeringsmiddel, dispergeringsmiddel, oppslemningsmiddel, fortykningsmiddel, tonisitetsmiddel,
20 buffermiddel, lindringsmiddel, konserveringsmiddel, antioksidant, korrigeringsmiddel, smaksmiddel, fargemiddel, et slikt funksjonelt materiale som syklodekstrin, og biologisk nedbrytbar polymer, stabiliseringsmiddel. Additivene er godt kjent på fagområdet, og kan velges fra de som er beskrevet i generelle referansebøker om farmasøytika.

Mengden av den ovenfor definerte forbindelse i prepratet ifølge oppfinnelsen kan
25 variere avhengig av formuleringen av preparatet, og kan generelt være 0,00001-10,0 vekt%, mer foretrukket 0,0001-1,0 vekt%, mest foretrukket 0,001-0,1 %.

Eksempler på faste preparater for oral administrering omfatter tabletter, sugetabletter, sublingvale tabletter, kapsler, piller, pulvere, granulater og lignende. Det faste preparat kan fremstilles ved å blande én eller flere aktive bestanddeler med minst
30 ett inaktivt fortynningsmiddel. Preparatet kan videre inneholde andre additiver enn de inaktive fortynningsmidlene, for eksempel et smøremiddel, en desintegrator og et stabiliseringsmiddel. Tabletter og piller kan om nødvendig være belagt med en enterisk eller gastroenterisk film. De kan være belagt med to eller flere lag. De kan også være adsorbent til et materiale for langvarig frigivelse, eller mikroinnkapslet. I tillegg kan
35 preparatene være innkapslet ved hjelp av et slikt lett-nedbrytbart materiale som gelatin. De kan videre være oppløst i et slikt passende oppløsningsmiddel som fettsyre eller dens mono-, di- eller triglyserid for å få en myk kapsel. Sublingval tablett kan anvendes ved behov for hurtigvirkende egenskap.

Eksempler på flytende preparater for oral administrering omfatter emulsjoner, oppløsninger, suspensjoner, siruper og eliksirer, og lignende. Preparatet kan videre inneholde et vanlig brukt, inaktivt fortynningsmiddel, for eksempel rensset vann eller etylalkohol. Preparatet kan inneholde andre additiver enn de inaktive fortynningsmidlene, slik som adjuvans, f. eks. fuktemidler og oppslemningsmidler, søtningsmidler, smaks-
5 midler, vellukt og konserveringsmidler.

Preparatet ifølge den foreliggende oppfinnelse kan være i form av spraypreparat som inneholder én eller flere aktive bestanddeler, og kan være fremstilt i henhold til en kjent metode.

10 Eksempler på de injiserbare preparater ifølge den foreliggende oppfinnelse for parenteral administrering omfatter sterile, vandige eller ikke-vandige oppløsninger, suspensjoner og emulsjoner. Fortynningsmidler for den vandige oppløsning eller suspensjon kan for eksempel omfatte destillert vann for injeksjon, fysiologisk saltoppløsning og Ringers oppløsning.

15 Ikke-vandige fortynningsmidler for oppløsning og suspensjon kan for eksempel omfatte propylenglykol, polyetylglykol, slike vegetabiliske oljer som olivenolje, slike alkoholer som etanol, og polysorbat. Preparatet kan videre omfatte slike additiver som konserveringsmidler, fuktemidler, emulgeringsmidler, dispergeringsmidler og lignende. De kan være sterilisert ved filtrering f. eks. gjennom et bakterietilbakeholdende filter,
20 kompondering med et steriliseringsmiddel, eller ved hjelp av gass eller radioisotop-bestrålingssterilisering. Det injiserbare preparat kan også tilveiebringes som et sterilisert pulverpreparat som skal oppløses i et sterilisert oppløsningsmiddel for injeksjon før bruk.

Det foreliggende eksterne middel omfatter alle de eksterne preparatene som brukes på områdene dermatologi og otolaryngologi, som omfatter salver, krem, lotion og
25 spray.

En annen form for den foreliggende oppfinnelse er suppositorium eller pessar, som kan fremstilles ved å blande aktive bestanddeler i en slik vanlig basis som kakaosmør som mykner ved kroppstemperatur, og ikke-ioniske overflateaktive midler som har egnede mykningstemperaturer, kan anvendes for å forbedre absorberbarhet.

30 Uttrykket "behandling" som er brukt her, omfatter enhver måte for kontroll, slik som profylakse, pleie, lindring av tilstanden, svekking av tilstanden og stans i utvikling.

Uttrykket "abdominalt ubehag" som er brukt her, omfatter ethvert abdominalt ubehag involvert eller forbundet med hvilken som helst type av tilstand og/eller sykdommer, eller forårsaket av legemidler, medisineringer eller kirurgiske inngrep.

35 I den foreliggende beskrivelse og de foreliggende krav omfatter "behandling av abdominalt ubehag" eller "behandle abdominalt ubehag" å mildne eller fjerne det abdominale ubehag. I tillegg dekker "behandling av funksjonell gastrointestinal forstyrrelse" eller "behandle funksjonell gastrointestinal forstyrrelse" å mildne eller å

fjerne abdominalt ubehag som er forbundet med funksjonelle gastrointestinale forstyrrelser.

Én av de typiske forstyrrelsene som ledsages av abdominalt ubehag, omfatter funksjonelle gastrointestinale forstyrrelser. Eksempler på de funksjonelle gastrointestinale forstyrrelsene omfatter irritable tarm-syndrom og funksjonell dyspepsi.

Det farmasøytiske preparat ifølge den foreliggende oppfinnelse kan videre inneholde andre farmakologiske bestanddeler så lenge som de ikke er i strid med formålet med den foreliggende oppfinnelse.

De nærmere detaljer vedrørende den foreliggende oppfinnelse vil følge under henvisning til testeksempler.

Eksempel 1

(Metoder)

Pasienter med irritable tarm-syndrom (IBS) ble vilkårlig plassert i de følgende to behandlingsgrupper.

Gruppe 1: Testforbindelse (13,14-dihydro-15-keto-16,16-difluor-PGE₁) 48 µg totalt (24 µg/frokost + 24 µg/middag)

Gruppe 2: Matchende placebo (placebo/frokost + placebo/middag)

Hver gruppe gjennomgikk to ukers utvaskingsperiode og begynte så å administrere oral testforbindelse (kapsler) eller placebo (kapsler) daglig i 4 uker. Testforbindelse eller placebo ble tatt to ganger daglig (b. i. d.) til frokost sammen med mat og minst 2,3 dl vann, og ved middag sammen med mat og minst 2,3 dl vann. Pasienter ble bedt om å evaluere abdominalt ubehag etter oppvåkning om morgenen, ved å anvende en 5-poengs skala (poengtall: 0 = fraværende, 1 = svakt, 2 = middels, 3 = alvorlig, 4 = svært alvorlig) fire uker etter oppstartingen av behandlingene.

(Resultater)

Som vist i tabell 1, forbedret testforbindelse ifølge denne oppfinnelsen signifikant det abdominale ubehag hos pasienter med IBS.

Tabell 1

Effekt av testforbindelser på abdominalt ubehag hos pasienter med IBS

Uke	Poeng for abdominalt ubehag, gjennomsnitt ± SD (N)	
	Placebo	Testforbindelse
Grunnlinje	2,31 ± 0,788 (26)	2,25 ± 0,803 (32)
Uke 4	2,19 ± 0,895 (26)	1,48 ± 1,029** (31)

Testforbindelse: 13,14-dihydro-15-keto-16,16-difluor-PGE₁

** p<0,01 (van Elteren-test inndelt etter senter)

Eksempel 2

(Metoder)

Pasienter med sporadisk forstoppelse ble vilkårlig plassert i de følgende to behandlingsgrupper.

- 5 Gruppe 1: Testforbindelse (13,14-dihydro-15-keto-16,16-difluor-PGE₁) 48 µg totalt (24 µg/frokost + 24 µg/middag)

Gruppe 2: Matchende placebo (placebo/frokost + placebo/middag)

- Hver gruppe gjennomgikk to ukers utvaskingsperiode og begynte så å administrere oral testforbindelse (kapsler) eller placebo (kapsler) daglig i 4 uker. Under utvaskingsperioden ble pasientens tarmkonstitusjon dokumentert for å bekrefte eksistensen av forstoppelse. Forstoppelse er definert som gjennomsnittlig mindre enn tre spontane avføringer pr. uke. All eksisterende avføringsmedisinering ble stanset ved starten av utvaskingsperioden og pasientene ble instruert om å ikke endre kost eller livsstil under studien.

- 15 Testforbindelse eller placebo ble tatt oralt i en total behandlingsperiode på 4 uker; den ble tatt to ganger daglig (b. i. d.) til frokost sammen med mat og minst 2,3 dl vann, og til middag sammen med mat og minst 2,3 dl vann.

- Pasientene ble bedt om å evaluere abdominalt ubehag etter oppvåkning om morgenen, ved å anvende en 5-poengs skala (poengtall: 0 = fraværende, 1 = svakt, 2 = middels, 3 = alvorlig, 4 = svært alvorlig) 2 og 4 uker etter oppstartingen av behandlingene.

(Resultater)

Som vist i tabell 2, forbedret testforbindelse ifølge denne oppfinnelsen signifikant det abdominale ubehag hos pasienter med forstoppelse.

25 Tabell 2

Effekt av testforbindelse på abdominalt ubehag hos pasienter med forstoppelse

	Poeng for abdominalt ubehag, gjennomsnitt ± SD (N)	
	Placebo	Testforbindelse
Uke 2	1,41 ± 1,035 (122)	1,09 ± 1,047* (116)
Uke 3	1,64 ± 1,114 (122)	1,27 ± 1,057* (117)
Uke 4	1,52 ± 1,038 (122)	1,22 ± 1,060* (117)

Testforbindelse: 13,14-dihydro-15-keto-16,16-difluor-PGE₁

* p<0,05 (van Elteren-test inndelt ved hjelp av senter)

Eksempel 3

(Metoder)

30 Pasienter med irritable tarm-syndrom (IBS) ble vilkårlig plassert i de følgende to behandlingsgrupper.

Gruppe 1: Testforbindelse (13,14-dihydro-15-keto-16,16-difluor-PEG₁) 48 µg totalt
(24 µg/frokost + 24 µg/middag)

Gruppe 2: Matchende placebo (placebo/frokost + placebo/middag)

Hver gruppe gjennomgikk to ukers utvaskingsperiode og begynte så å administrere oral testforbindelse (kapsler) eller placebo (kapsler) daglig i 4 uker. Testforbindelse eller placebo ble tatt to ganger daglig (b. i. d.) til frokost sammen med mat og minst 2,3 dl vann, og til middag sammen med mat og minst 2,3 dl vann.

Pasientene ble bedt om å evaluere oppsvulming av magen etter å ha våknet om morgenen, ved å anvende en 5-poengs skala (poengtall: 0 = fraværende, 1 = svakt, 2 = middels, 3 = alvorlig, 4 = svært alvorlig) 4 uker etter oppstartingen av behandlingene.
(Resultater)

Som vist i tabell 3, forbedret testforbindelse ifølge denne oppfinnelsen signifikant oppsvulmingen av magen hos pasienter med IBS.

15 Tabell 3

Effekt av testforbindelse på oppsvulming av mage hos pasienter med IBS

Uke	Poeng for oppblåst mage, gjennomsnitt ± SD (N)			
	Placebo		Testforbindelse	
Grunnlinje	2,46 ± 0,859	(26)	2,50 ± 0,916	(32)
Uke 4	2,42 ± 0,945	(26)	1,74 ± 0,999**	(31)

Testforbindelse: 13,14-dihydro-15-keto-16,16-difluor-PGE₁

** p<0,01 (van Elteren-test inndelt ved hjelp av senter)

Eksempel 4

(Metoder)

20 Pasienter med irritable tarm-syndrom (IBS) som oppviser dyschezia ble vilkårlig plassert i de følgende to behandlingsgrupper.

Gruppe 1: Testforbindelse (13,14-dihydro-15-keto-16,16-difluor-PEG₁) 48 µg totalt
(24 µg/frokost + 24 µg/middag)

Gruppe 2: Matchende placebo (placebo/frokost + placebo/middag)

25 Hver gruppe gjennomgikk to ukers utvaskingsperiode og begynte så å administrere oral testforbindelse (kapsler) eller placebo (kapsler) daglig i 4 uker. Testforbindelse eller placebo ble tatt to ganger daglig (b. i. d.) til frokost sammen med mat og minst 2,3 dl vann, og til middag sammen med mat og minst 2,3 dl vann. Etter 3 på hverandre følgende dager uten å ha hatt spontan avføring, kunne undersøkeren
30 foreskrive pasienten 10 mg bisacodyl-suppositorium som en redningsmedisinering. Dersom dette ikke var effektivt, kunne Fleet klystér brukes. Under studieperioden dokumenterte hver pasient tarmaktivitet. En spontan avføring ble definert som enhver

avføring bortsett fra den som oppsto innen 24 timer etter redningsmedisineringen. Hyppigheten av spontane avføringer ved grunnlinje, ukene 1, 2, 3 og 4 ble analysert.

(Resultater)

- 5 Som vist i tabell 4 forbedret testforbindelse ifølge denne oppfinnelsen signifikant den spontane avføringshyppighet hos pasienter med IBS som oppviser dyschezi.

Tabell 4

Effekt av testforbindelse på verdier for spontan avføringshyppighet med IBS som oppviser dyschezi

10

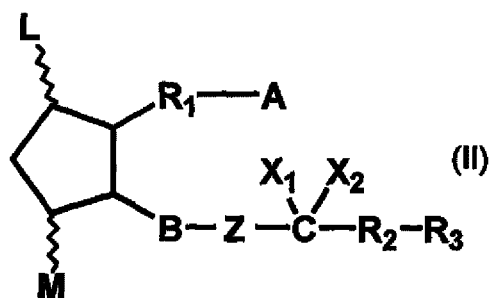
Uke	Verdier for avføringshyppighet, gjennomsnitt $\pm$ SD (N)			
	Placebo		Testforbindelse	
Grunnlinje	1,85 $\pm$ 2,310	(26)	1,43 $\pm$ 0,773	(32)
Uke 1	3,58 $\pm$ 2,887	(26)	6,50 $\pm$ 4,108**	(32)
Uke 2	2,84 $\pm$ 2,481	(26)	5,58 $\pm$ 4,003**	(32)
Uke 3	2,30 $\pm$ 2,170	(26)	5,93 $\pm$ 4,775**	(32)
Uke 4	2,21 $\pm$ 2,399	(26)	5,17 $\pm$ 4,333*	(32)

Testforbindelse: 13,14-dihydro-15-keto-16,16-difluor-PGE₁

* p<0,05, ** p<0,01 (van Elteren-test inndelt ved hjelp av senter)

P a t e n t k r a v

1. Anvendelse av en prostaglandinforbindelse til fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av irritabel tarm-syndrom og/eller funksjonell dyspepsi hos et pattedyrindivid hvor prostaglandinforbindelsen er forbindelsen som er vist ved hjelp av den følgende generelle formel (II)



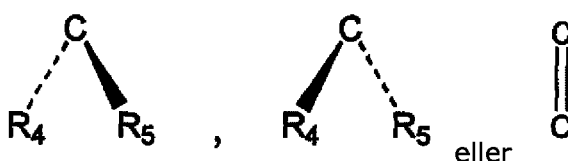
hvor L er okso, M er hydroksy;

A er -COOH, eller et salt, ester eller amid derav;

- 10 hvor esteren er en ester valgt fra gruppen bestående av metylester, etylester, propylester, isopropylester, butylester, isobutylester, t-butylester, pentylester, 1-syklopropylester, vinylester, allylester, etynylester, propynylester, hydroksyetylester, metoksymetylester, 1-metoksyetylester, fenylester, tolylester, t-butylfenylester, salisylester, 3,4-dimetoksyfenylester, benzamidofenylester, benzylester, tritylester og benzhydrylester; og amidet er et amid valgt fra gruppen bestående av metylamid, etylamid, dimetylamid, dietylamid, anilid, toluidid, metylsulfonylamid, etylsulfonylamid og tolylsulfonylamid;

B er -CH₂-CH₂-;

Z er



20

hvor R₄ og R₅ er hydrogen eller hydroksy, hvor R₄ og R₅ ikke er hydroksy samtidig;

X₁ og X₂ er fluor;

- 25 R₁ er mettet eller umettet, toverdig, rettkjedet eller forgrenet C1-10 alifatisk hydrokarbonrest;

R₂ er en enkeltbinding, og

R₃ er rettkjedet eller forgrenet C1-6 alkyl.

- 30 2. Anvendelse ifølge krav 1, hvor prostaglandinforbindelsen er 13,14-dihydro-16,16-difluor-prostaglandin E₁-forbindelse.

3. Anvendelse ifølge krav 1, hvor prostaglandinforbindelsen er 13,14-dihydro-15-keto-16,16-difluor-prostaglandin E₁-forbindelse eller 13,14-dihydro-15-keto-16,16-difluor-18-metyl-prostaglandin E₁-forbindelse.

5 4. Anvendelse ifølge krav 3, hvor prostaglandinforbindelsen er 13,14-dihydro-15-keto-16,16-difluor-prostaglandin E₁

5. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor det farmasøytiske preparatet er for behandling av irritabel tarm-syndrom.

10

6. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor abdominalt ubehag assosiert med irritabel tarm-syndrom behandles.

15

7. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor det skal administreres systemisk til individet 1-4 ganger daglig eller ved kontinuerlig administrering i en mengde på 0,01-100 µg/kg pr. dag.

8. Anvendelse ifølge krav 7, hvor administreringen er i en mengde på 0,1-10 µg/kg pr. dag.