

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 381**

51 Int. Cl.:

A61K 31/557 (2006.01)

A61K 31/558 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 1/08 (2006.01)

A61P 1/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.09.2005 PCT/JP2005/016464**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.03.2006 WO06025599**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.09.2005 E 05782157 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016 EP 1791545**

54 Título: **Derivados de prostaglandinas para tratar el estreñimiento**

30 Prioridad:

02.09.2004 US 606521 P

30.03.2005 US 666317 P

31.03.2005 US 666593 P

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

27.02.2017

73 Titular/es:

SUCAMPO AG (100.0%)

Baarerstrasse 22

6300 Zug, CH

72 Inventor/es:

UENO, RYUJI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 603 381 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de prostaglandinas para tratar el estreñimiento

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de prostaglandina representado por la Fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones para su uso en un método para el tratamiento a largo plazo (es decir, al menos 1 año) del estreñimiento para mejorar la calidad de vida en un sujeto humano con estreñimiento, en un sujeto humano tanto masculino como femenino, que también incluye un sujeto humano de 65 años de edad y mayor.

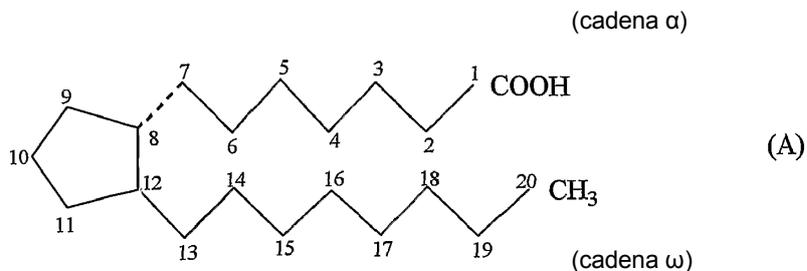
Técnica anterior

15 El estreñimiento se define generalmente como el tránsito poco frecuente y difícil de las heces. Informes médicos estiman que una de cada 50 personas en los Estados Unidos Padece estreñimiento. Es decir, uno de los trastornos más comunes entre los estadounidenses. Es más probable que el estreñimiento afecte a las mujeres que a los hombres y es más probable que ocurra en adultos mayores, mostrando un aumento exponencial después de la edad de 65 años. La aparición real del estreñimiento es probablemente mayor que el referido, ya que muchas personas lo padecen en casa sin buscar atención profesional.

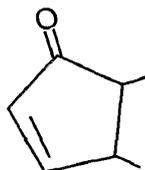
Aunque en algunos casos el estreñimiento puede ser causado por obstrucción, la mayoría del estreñimiento puede estar asociado con factores tales como una dieta baja en fibras solubles e insolubles, la falta de ejercicio, el uso de medicación (en particular, analgésicos opiáceos, antidepresivos anticolinérgicos,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

Una definición cuantitativa precisa del estreñimiento ha sido difícil de establecer debido a la amplia gama de los hábitos intestinales "normales" percibidos, así como la gran variedad de síntomas y signos asociados con el estreñimiento. La FDA ha reconocido una necesidad de un tratamiento prescriptivo del estreñimiento ocasional.

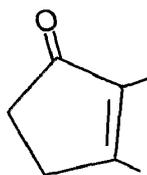
Las prostaglandinas (en lo sucesivo, referidas como PG) son miembros de la clase de ácidos carboxílicos orgánicos, que están contenidos en tejidos u órganos de mamíferos humanos u otros, y exhiben una amplia gama de actividad fisiológica. Las PG que se encuentran en la naturaleza (PG primarias) generalmente tienen un esqueleto de ácido prostanico como se muestra en la fórmula (A):



40 Las PG se clasifican en varios tipos según la estructura y los sustituyentes en el anillo de cinco miembros, por ejemplo, las prostaglandinas de la serie A (PGA);

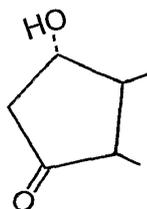


45 las prostaglandinas de la serie B (PGB);



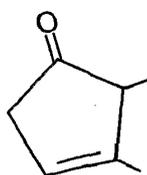
las prostaglandinas de la serie C (PGC);

5



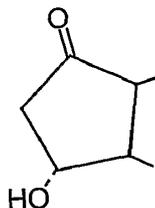
las prostaglandinas de la serie D (PGD);

10

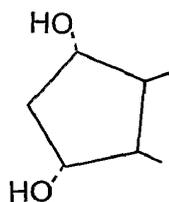


las prostaglandinas de la serie E (PGE);

15



las prostaglandinas de la serie F (PGF);



20

y similares. Adicionalmente, se clasifican en PG_1 que contienen un doble enlace 13,14; PG_2 que contienen, dobles enlaces 5,6 y 13,14; y PG_3 que contienen dobles enlaces 5,6, 13,14 y 17,18. Las PG se conocen por tener diversas actividades farmacológicas y fisiológicas, por ejemplo, vasodilatación, inducción de la inflamación, agregación de plaquetas, estimulación de la musculatura uterina, estimulación de la musculatura intestinal, efecto anti-úlceras y similares. Los principales prostaglandinas producidas en el sistema humano gastrointestinal (GI) son las de la serie E, I y F (Sellin, *Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. (WB Saunders Company, 1998); Robert, *Physiology of the Gastrointestinal Tract* 1407-1434 (Raven, 1981); Rampton, *Prostaglandins: Biology and Chemistry of Prostaglandins and Related Eicosanoids* 323-344 (Churchill Livingstone, 1988); Hawkey, et al., *Gastroenterology*, 89: 1162-1188 (1985); Eberhart, et al., *Gastroenterology*, 109: 285-301 (1995)).

25

30

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

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

La PGE o la PGF pueden estimular los intestinos y causan la contracción intestinal, pero el efecto de enteroestancamiento es escaso. En consecuencia, es imposible utilizar PGE o PGF como catárticos debido a efectos secundarios tales como dolor de estómago causado por la contracción intestinal.

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

La Patente de Estados Unidos Núm. 5.317.032 de Ueno et al. describe catárticos análogos de prostaglandinas, que incluyen la existencia de tautómeros bicíclicos de los mismos y la Patente de Estados Unidos Núm. 6.414.016 de Ueno describe tautómeros bicíclicos de un análogo de prostaglandina que tienen actividad pronunciada como agentes anti-estreñimiento. Los tautómeros bicíclicos de un análogo de prostaglandina, que está sustituido en la posición C-16 con uno o más átomos de halógeno, especialmente átomos de flúor, se pueden emplear a pequeñas dosis para aliviar el estreñimiento.

La publicación de Patente de Estados Unidos Núm. 2003/0130352 de Ueno et al. describe que el compuesto de prostaglandina abre y activa los canales de cloro, especialmente los canales CIC, más especialmente el canal CLC-2.

La publicación de Patente de Estados Unidos Núm. 2003/0119898 de Ueno et al. describe una composición específica de un análogo de prostaglandina halogenado para el tratamiento y la prevención del estreñimiento.

La publicación de Patente de Estados Unidos Núm. 2004/0138308 de Ueno et al. describe que se puede utilizar un abridor de los canales de cloruro, especialmente un compuesto de prostaglandina para el tratamiento de molestias abdominales, y para el tratamiento de trastornos gastrointestinales funcionales tales como el síndrome del intestino irritable y la dispepsia funcional.

El Miralax™ (polietilenglicol 3350, Polvo NF para solución) es un poliglicol sintético que tiene un peso molecular medio de 3.350, y se utiliza para el tratamiento del estreñimiento ocasional. Este producto se usa básicamente durante un máximo de dos semanas. El uso prolongado y frecuente o excesivo de Miralax™ puede dar como resultado un desequilibrio electrolítico y dependencia de laxantes (Prospecto de Miralax™). Miralax™ actúa como un agente osmótico, lo que crea un desequilibrio en el lumen del intestino y extrae fluido osmóticamente al lumen. El aumento del nivel del líquido ablanda las heces y favorece los movimientos intestinales.

Del mismo modo, se cree que los activadores del canal de cloruro CIC-2 antedichos funcionan mediante la estimulación de la secreción de cloruro al lumen del intestino, que extrae el agua a través de un mecanismo osmótico en el lumen que, a su vez, promueve los movimientos intestinales. Dado que un compuesto de prostaglandina específico es un activador de los canales de iones y se cree que actúa esencialmente de manera

osmótica, como Miralax™, sería de esperar que el uso a largo plazo de dicho compuesto de prostaglandina también tuviera las desventajas encontradas con el Miralax™. Por lo tanto, su uso estaría limitado prácticamente a un par de semanas, al igual que el Miralax™.

5 El Zelnorm® (maleato de tegaserod) está indicado para el tratamiento a corto plazo de las mujeres con síndrome del intestino irritable (SII), cuyo síntoma principal es el estreñimiento. En dos estudios aleatorizados, controlados con placebo, doble ciego que involucraron 288 machos, no hubo diferencias significativas entre las tasas de respuesta a placebo y a Zelnorm®. La seguridad y eficacia de Zelnorm® en los hombres con SII con estreñimiento no se ha establecido. Además, los análisis de subgrupos de pacientes mayores de 65 años no mostró ningún efecto significativo del tratamiento para Zelnorm® sobre el placebo. Es decir, no se ha establecido la eficacia de Zelnorm® en pacientes de 65 años o mayores con estreñimiento idiopático crónico. Además, si los pacientes dejan de tomar Zelnorm®, los síntomas pueden reaparecer en el plazo de 1 o 2 semanas (Prospecto Zelnorm®).

15 Sorbera et al. (Drugs of the Future, 2004; Vol. 29, tema 4, páginas 336-341) describen el uso de lubiprostona en el tratamiento del estreñimiento. En estudios de fase III de 6 meses la lubiprostona (24 mg dos veces al día) fue significativamente mejor para todas las variables de estreñimiento sometidas a ensayo en comparación con el placebo, demostrando seguridad a largo plazo y eficacia sostenida en el tratamiento del estreñimiento. Sin embargo, este documento no menciona los efectos de la lubiprostona sobre la calidad de vida de los pacientes y no se proporcionan resultados para el estudio de seguridad de 12 meses abierto final en curso.

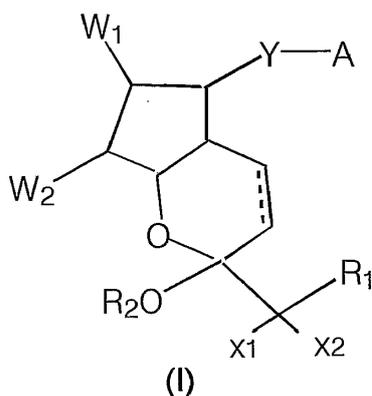
20 Compendio de la invención

A pesar del mecanismo de acción esencialmente osmótico, sin embargo, el autor de la presente invención ha encontrado sorprendentemente que no hay desplazamiento de electrolitos durante el uso de ciertos compuestos de prostaglandina halogenados en pacientes humanos durante el uso a largo plazo.

El autor de la presente invención también ha encontrado que los compuestos de prostaglandina halogenados son eficaces en un tratamiento a largo plazo y que no se observa sustancialmente ningún efecto rebote ni siquiera después de la interrupción del tratamiento a largo plazo con dicho compuesto.

30 Además, el autor de la presente invención ha encontrado que los compuestos de prostaglandina halogenados mejoran la calidad de vida en pacientes con trastornos gastrointestinales y son igualmente eficaces en el tratamiento de pacientes humanos masculinos y femeninos, e incluso de pacientes de 65 años y de más edades.

35 A saber, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de prostaglandina representado por la Fórmula (I) y/o su tautómero:



40 en donde W₁ es = O y W₂ se selecciona de



45 R₃ y R₄ son átomos de hidrógeno;
 X₁ y X₂ son átomos de flúor;
 R₂ es un átomo de hidrógeno;
 Y es (CH₂)₆
 A es -COOH;
 R₁ es (CH₂)₃CH₃ o CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃;

el enlace entre las posiciones C-13 y C-14 es un enlace doble o sencillo, y la configuración estérica en la posición C-15 es R, S o una mezcla de las mismas para uso en el tratamiento a largo plazo de un trastorno gastrointestinal para mejorar la calidad de vida en un sujeto humano con un trastorno gastrointestinal, en donde la composición se va a administrar a la paciente que lo necesite durante al menos 1 año, en el que dicho trastorno gastrointestinal es el estreñimiento.

La presente invención también es eficaz en un sujeto humano masculino, o un ser humano de 65 años y de más edad.

En una realización de la presente invención, la dosis diaria total del compuesto de PG puede ser preferiblemente de 6 a 96 µg.

El método de tratamiento descrito aquí puede llevarse a cabo mediante la administración de una composición farmacéutica que comprende el compuesto de prostaglandina identificado anteriormente y/o su tautómero al sujeto que va a ser tratado. Por consiguiente, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento a largo plazo de estreñimiento para mejorar la calidad de vida en un sujeto humano que comprende (i) una cantidad eficaz de un compuesto de prostaglandina representado por la Fórmula (I) y/o su tautómero y (ii) un excipiente farmacéuticamente adecuado.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención es útil para el tratamiento del estreñimiento y para mejorar la calidad de vida, en pacientes tanto masculinos como femeninos o en un sujeto humano de 65 años y de más edad.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de prostaglandina representado por la Fórmula (I) y/o su tautómero, para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento como se definió anteriormente.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un gráfico que muestra la gravedad del estreñimiento durante el tratamiento a lo largo de 6 meses. La Fig. 2 es un gráfico que muestra la gravedad del estreñimiento durante el tratamiento a lo largo de 12 meses.

La Fig. 3 es un gráfico que muestra la distensión abdominal durante el tratamiento a lo largo de 6 meses.

La Fig. 4 es un gráfico que muestra la distensión abdominal durante el tratamiento a lo largo de 12 meses.

La Fig. 5 es un gráfico que muestra el malestar abdominal durante el tratamiento a lo largo de 6 meses.

La Fig. 6 es un gráfico que muestra el malestar abdominal durante el tratamiento a lo largo de 12 meses.

La Fig. 7 es un gráfico que muestra los efectos de los movimientos intestinales por semana.

La Fig. 8 es un gráfico que muestra los efectos sobre la distensión abdominal.

La Fig. 9 es un gráfico que muestra los efectos sobre el malestar abdominal.

La Fig. 10 es un gráfico que muestra los efectos sobre la gravedad del estreñimiento.

La Fig. 11 es un gráfico que muestra los efectos sobre el esfuerzo.

La Fig. 12 es un gráfico que muestra los efectos de la consistencia.

La Fig. 13 es un gráfico que muestra los efectos sobre pacientes masculinos vs. femeninos en el movimiento intestinal.

La Fig. 14 es un gráfico que muestra los efectos de la edad en el movimiento intestinal.

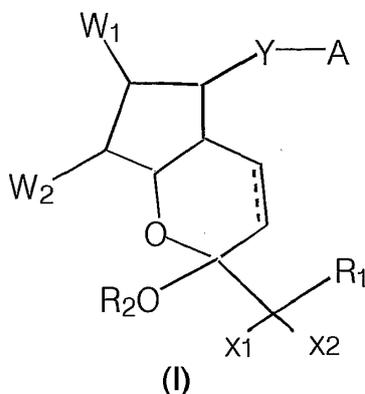
Descripción detallada de la invención

En la presente invención, la "cantidad eficaz" puede determinarse basándose de la edad, el peso corporal, las condiciones del paciente que se vaya a tratar, el efecto terapéutico deseado, la vía de administración, el período de tratamiento y similares. De acuerdo con la presente invención, la cantidad del compuesto de prostaglandina que se va a administrar puede ser de 0,001 a 1000 µg/kg de peso corporal, más preferiblemente, de 0,01 a 100 µg/kg de peso corporal y lo más preferiblemente, de 0,1 a 10 µg/kg de peso corporal por día. La frecuencia de administración puede ser una o más veces al día, preferiblemente, dos o más veces al día. La cantidad de administración típica para un paciente es de aproximadamente 6 a 96 µg por día. De acuerdo con la memoria descriptiva y las reivindicaciones, la cantidad o dosis de administración se determina sobre la base de un paciente que tiene un peso corporal de aproximadamente 60 kg.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "aproximadamente" cuando se utiliza junto con una unidad de medida se puede definir como +/- 30%, preferiblemente +/- 20%, y especialmente +/- 10%. Por ejemplo, la dosis diaria total de aproximadamente 6 a 96 µg significa preferiblemente el intervalo de 5,4 a 105,6 µg. La dosis preferida está en el intervalo de aproximadamente 6-72 µg. En una realización más preferida, la dosis está en el intervalo de aproximadamente 6-60 µg. Por ejemplo, la dosis de dicho compuesto halogenado puede ser de aproximadamente 8-48 µg.

(I) Compuesto de prostaglandina de fórmula (I)

La presente invención utiliza un compuesto de prostaglandina representado por la fórmula (I):



5

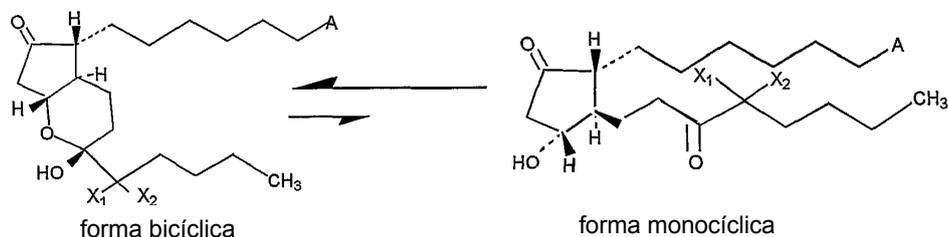
como se ha definido anteriormente. en donde R_3 y R_4 son ambos hidrógeno;

El agente activo de esta invención o el compuesto de PG de fórmula (I) existe como un compuesto bicíclico en un estado sólido, pero cuando se disuelve en un disolvente, una parte del compuesto forma un tautómero. En ausencia de agua, el compuesto representado por la fórmula (I) existe predominantemente en la forma de la estructura bicíclica. En medios acuosos, se cree que el enlace de hidrógeno se produce entre la molécula de agua y, por ejemplo, el radical ceto en la posición C-15, impidiendo así la formación de anillo bicíclico. Además, se cree que los átomos de halógeno en la posición C-16 promueven la formación del anillo bicíclico. La tautomería entre el hidroxilo en la posición C-11 y el radical ceto en la posición C-15, se muestra a continuación, es especialmente significativo en el caso de compuestos que tienen un enlace sencillo 13,14 y dos átomos de flúor en la posición C-16.

15

Por consiguiente, la presente invención puede comprender isómeros de los compuestos de prostaglandina halogenados. Por ejemplo, a continuación se muestran tautómeros mono-cíclicos que tienen un grupo ceto en la posición C-15 y átomos de halógeno en la posición C-16.

20



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

25

(ii) El excipiente farmacéuticamente adecuado

De acuerdo con la invención, la composición farmacéutica se puede formular en cualquier forma. El excipiente farmacéuticamente adecuado se puede seleccionar, por lo tanto, dependiendo de la forma deseada de la composición. De acuerdo con la invención, "excipiente farmacéuticamente adecuado" significa una sustancia inerte, que se combina con el ingrediente activo de la invención y adecuada para preparar la forma deseada.

30

Por ejemplo, una composición sólida para la administración oral de la presente invención puede incluir comprimidos, preparaciones, gránulos y similares. En dicha composición sólida, uno o más ingredientes activos se pueden mezclar con al menos un diluyente inactivo, por ejemplo, lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona, metasilicato aluminato de magnesio y similares. De acuerdo con el tratamiento habitual, la composición puede contener aditivos distintos del diluyente inactivo, por ejemplo, un lubricante tal como estearato de magnesio; un disgregante tal como gluconato de calcio fibroso; un estabilizante tal como ciclodextrina, por ejemplo, α , β - o γ -ciclodextrina; ciclodextrina eterificada tal como dimetil- α -, dimetil- β -, trimetil- β -, o hidroxipropil- β -ciclodextrina; ciclodextrina ramificada tal como glucosil-, maltosil-ciclodextrina; ciclodextrina formilada, ciclodextrina que contiene azufre; fosfolípido y similares. Cuando se utilizan las ciclodextrinas anteriores, a veces se puede formar el compuesto de inclusión con ciclodextrinas para mejorar la estabilidad. Alternativamente, se

35

40

puede utilizar a veces fosfolípido para formar liposomas, lo que da como resultado una mayor estabilidad.

5 Los comprimidos o las píldoras pueden estar recubiertos con película soluble en el estómago o intestino tal como azúcar, gelatina, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa según sea necesario. Adicionalmente, se
10 pueden formar como cápsulas con sustancias absorbibles tales como gelatinas. Preferiblemente, la composición se formula en una cápsula de gelatina blanda con contenido líquido del compuesto de prostaglandina halogenado y un triglicérido de ácido graso de cadena media. Los ejemplos del triglicérido de ácido graso de cadena media utilizado en la presente invención incluyen un triglicérido de un ácido graso saturado o insaturado que tiene 6-14 átomos de carbono que puede tener una cadena ramificada. Un ácido graso preferido es un ácido graso saturado de cadena lineal, por ejemplo ácido caproico (C6), ácido caprílico (C8), ácido cáprico (C10), ácido láurico (C12) y ácido mirístico (C14). Además, se pueden utilizar dos o más triglicéridos de ácido graso de cadena media combinados. Los excipientes adecuados adicionales se describen en la solicitud PCT publicada WO 01/27099.

15 Una composición líquida para administración oral puede estar en forma de emulsión, solución, suspensión, jarabe o elixir que comprende un diluyente inactivo utilizado generalmente. Tal composición puede contener, además del diluyente inactivo, aditivos tales como lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, conservantes, solubilizantes, antioxidantes y similares. Los aditivos pueden ser seleccionados entre los descritos en cualquier libro de texto general en el campo farmacéutico. Tales composiciones líquidas se pueden incluir directamente en cápsulas blandas. La composición de la presente invención puede ser un supositorio, enema o similar. Puede estar
20 en la forma de, por ejemplo, soluciones, suspensiones, emulsiones, acuosas o no acuosas estériles y similares. Los ejemplos de los excipientes para las soluciones, suspensiones o emulsiones acuosas pueden incluir, por ejemplo, agua destilada, solución salina fisiológica y solución de Ringer.

25 Los ejemplos de los excipientes para las soluciones, suspensiones o emulsiones no acuosas pueden incluir, por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol, triglicérido de ácido graso, aceite vegetal tal como aceite de oliva, alcoholes tales como etanol, polisorbato y similares. Tal composición puede contener aditivos tales como conservantes, agentes humectantes, emulsionantes, dispersantes, antioxidantes y similares.

30 De acuerdo con la presente invención, la composición farmacéutica puede ser para administración parenteral u oral y se prefiere una composición aplicable por vía oral. En un ejemplo, el ingrediente activo se disuelve preferiblemente en un triglicérido de ácidos grasos de cadena media y se carga en una cápsula.

35 De acuerdo con el método de la invención, la composición de la presente invención se puede administrar sistémica o localmente por medio de la administración oral o parenteral, incluyendo la administración parenteral mediante supositorio, enema y similares. La composición de la presente invención se puede administrar de una a varias veces al día.

40 Preferiblemente, la dosis diaria total del compuesto de prostaglandina de la presente invención está en el intervalo de aproximadamente 6 a 96 µg, más preferiblemente de aproximadamente 6 a 72 µg, aún más preferiblemente de aproximadamente 6 a 60 µg y en especial, de 8 a 48 µg. La dosis puede variar algo, de acuerdo con el criterio del médico, dependiendo de la edad y el peso corporal del paciente, las condiciones, efecto terapéutico, la vía de administración, el período de tratamiento y similares.

45 El término "sustancialmente sin desplazamiento de electrolito" utilizado en la presente memoria significa que el desequilibrio electrolítico durante el plazo del tratamiento es mucho menor que el inducido por un agente inductor de desequilibrio electrolítico conocido. Por otra parte, el término "sustancialmente sin desplazamiento de electrolito" se refiere a los niveles de electrolitos en suero en un paciente tratado que están dentro de los intervalos clínicamente normales ya que serán comprendidos por el médico clínico. Como se describió anteriormente, Miralax™, que se utiliza para el tratamiento del estreñimiento puede inducir desequilibrio de electrolitos, lo que puede dar como resultado, entre otras cosas, problemas cardíacos peligrosos. Por otro lado, como se muestra en el siguiente
50 ejemplo, el compuesto de prostaglandina utilizado en la presente invención no induce sustancialmente desplazamiento de electrolito ni siquiera si se administra para el largo plazo.

55 Los siguientes ejemplos también muestran que la composición farmacéutica de la presente invención no induce sustancialmente estreñimiento rebote u otra desventaja después de detener el tratamiento prolongado con la composición. De acuerdo con ello, esto puede dar como resultado que la composición de la presente invención es útil para el tratamiento a largo plazo.

60 Adicionalmente, la evaluación de la calidad de vida en los pacientes tanto con estreñimiento como con SII observó que los presentes compuestos mejoran la calidad de vida de los pacientes.

De acuerdo con la presente invención, los presentes compuestos son útiles para el tratamiento a largo plazo del estreñimiento, al mismo tiempo que mejoran la calidad de vida de un sujeto humano con estreñimiento. Es igualmente eficaz en el tratamiento de pacientes masculinos y femeninos. Además, es útil en el tratamiento de un

paciente de 65 años y de más edad.

5 Están incluidos en los tipos de estreñimiento a tratar, el estreñimiento funcional tal como el estreñimiento relajante, el estreñimiento espástico, el estreñimiento rectal o el íleo post-operatorio; el estreñimiento orgánico causado por enfermedades intestinales y estenosis debida a adherencias postoperatorias; y el estreñimiento inducido por fármacos tales como los opiáceos.

10 Además de aliviar o prevenir el estreñimiento, la presente composición puede ser utilizada para la prevención de de esfuerzos al defecar de un paciente con hernia o enfermedades cardiovasculares, o para ablandar heces de un paciente con enfermedades anorrectales. Además, la presente composición se puede utilizar para la limpieza del tracto gastrointestinal en la preparación para el examen endoscópico o para procedimientos diagnósticos o quirúrgicos tales como la colonoscopia, enema de bario de rayos X y pielografía intravenosa, y procedimientos de emergencia tales como enjuague gastrointestinal de emergencia para la eliminación de veneno y similares. Por consiguiente, la invención cubre realizaciones en las que la composición de la presente invención se utiliza para la limpieza del tracto gastrointestinal en un sujeto masculino humano o un sujeto humano de 65 años y de más edad que lo necesite.

20 El término "tratamiento" utilizado en la presente memoria incluye cualquier medio de control tal como la prevención, el cuidado, el alivio de los síntomas, la atenuación de los síntomas y la detención de la progresión. El término "tratamiento a largo plazo" utilizado en la presente memoria significa la administración del compuesto durante al menos 1 año. El compuesto se puede administrar todos los días durante toda la duración del tratamiento o con un intervalo de uno a varios días.

25 Los detalles adicionales de la presente invención seguirán con referencia a los ejemplos de ensayo.

Ejemplo 1

(Método)

30 Se realizó estudio multicéntrico, abierto para evaluar la seguridad de 48 µg del compuesto A (13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-PGE₁) (24 µg del Compuesto A dos veces al día) cuando se administró diariamente durante 24 semanas (6 meses) o 48 semanas (12 meses) a sujetos con estreñimiento ocasional. Se inscribieron pacientes que demostraron historial de estreñimiento crónico durante al menos 3 meses (que tenían menos de tres SBM por semana) y al menos un síntoma asociado como heces duras, evacuación incompleta, esfuerzo. Después de un período de lavado sin fármacos de 14 días, recibieron 48 µg del compuesto A (24 mg de Compuesto A dos veces al día) por vía oral durante 48 semanas.

En este estudio, se evaluaron los siguientes parámetros.

40 1) Equilibrio de electrolitos

Las concentraciones de iones de sodio, potasio, cloruro, calcio, magnesio y fósforo en el suero de los pacientes (n = 299) se midieron antes y a las 6, 12, 18, 24, 30, 36, 48 y 50 semanas del inicio del tratamiento con el Compuesto A.

45 Los valores normales de laboratorio para el panel de electrolitos fueron tomados de los intervalos normales de referencia del laboratorio central.

2) Gravedad del estreñimiento, 3) Distensión abdominal y 4) Malestar abdominal

50 Cada parámetro (gravedad del estreñimiento, Distensión abdominal o Malestar abdominal) se evaluó en la escala de: 0 (ausente), 1 (leve), 2 (moderado), 3 (grave) y 4 (muy grave) en los pacientes durante los tratamientos de 6 meses (n = 246) o 12 meses (n = 304).

(Resultados)

55 1) Equilibrio de electrolitos

60 Como se muestra en la Tabla 1, el tratamiento con el compuesto A no tuvo efecto sobre la concentración de iones de sodio, potasio, cloruro, calcio, magnesio y fósforo en el suero de los pacientes. Los resultados demuestran que el Compuesto A no induce cambio sustancial de electrolitos a lo largo de la administración a largo plazo.

Tabla 1. Resultados medios de la química en suero

Semana	Sodio (mmoles/L)	Potasio (mmoles/L)	Cloruro (mmoles/L)	Calcio (mg/dL)	Magnesio (mg/dL)	Fósforo (mg/dL)
0	141,00	4,28	103,08	9,61	2,18	3,65
6	142,25	4,28	103,00	9,90	2,23	3,20
12	139,78	4,20	103,08	9,71	2,24	3,57
18	141,50	4,40	105,50	9,30	2,35	3,55
24	139,21	4,19	102,56	9,77	2,21	3,61
30	136,00	4,30	100,00	9,10	2,30	2,50
36	138,94	4,18	102,51	9,67	2,19	3,58
48	139,59	4,20	102,88	9,66	2,14	3,50
50	139,11	4,49	102,67	9,47	2,31	3,54
Norma de laboratorio	135-148	3,5-5,5	96-109	8,5-10,6	1,6-2,6	*

* Mujer: 15-19 años 2,5-5,3 mg/dL, ≥ 20 años 2,5-4,5 mg/dL
 Hombre: 15-19 años 2,5-5,6 mg/dL, ≥ 20 años 2,5-4,5 mg/dL

2) La gravedad del estreñimiento (6 y 12 meses), 3) La distensión abdominal (6 y 12 meses) y 4) El malestar abdominal (6 y 12 meses) se mostraron en la FIG. 1 a la FIG. 6 respectivamente.

5

Como se muestra en las Figuras 1 a 6, el Compuesto A es eficaz durante el tratamiento de 6 meses y 12 meses.

Ejemplo 2

10 (Referencia) (Método)

15 Se realizó un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo para evaluar la respuesta post-tratamiento, en una parte de la población total, después de cuatro (4) semanas de tratamiento activo (dosis diaria total de Compuesto A de 48 µg) y un período aleatorizado de retirada de tres (3) semanas. Se inscribieron pacientes que demostraron historial de estreñimiento crónico durante al menos 6 meses (que tenían menos de tres SBM por semana) y al menos un síntoma asociado como heces duras, evacuación incompleta, esfuerzo. Después de un período de lavado libre de fármacos de 14 días, recibieron por vía oral 48 µg (dosis diaria total) de Compuesto A durante 28 días, seguido de 0 o 48 µg (dosis diaria total) de Compuesto A durante 21 días.

20 En este estudio, se evaluaron los siguientes parámetros.

- 25
- 1) Movimientos intestinales por semana
 - 2) Distensión abdominal
 - 3) Malestar abdominal
 - 4) Gravedad del estreñimiento
 - 5) Esfuerzo
 - 6) Consistencia

30 Cada parámetro (Distensión abdominal, Malestar abdominal, Gravedad del estreñimiento o Esfuerzo) se evaluó en la escala de: 0 (ausente), 1 (leve), 2 (moderado), 3 (grave) y 4 (muy grave) en los pacientes. La consistencia se evaluó en una escala de 0 (muy floja), 1 (suelta), 2 (normal), 3 (dura) y 4 (muy dura, bolitas)

(Resultados)

35 1) Movimientos intestinales por semana, 2) Distensión abdominal, 3) Malestar abdominal, 4) Gravedad del estreñimiento, 5) Esfuerzo y 6) Consistencia se mostraron en la FIG. 7 a la FIG. 12 respectivamente.

40 Como se muestra en las Figuras 7 a 12, no se observó sustancialmente ningún efecto rebote después de la interrupción del tratamiento con el Compuesto A, y la eficacia del compuesto A se mantuvo incluso después de detener el tratamiento.

Este resultado indica que la calidad de vida de los pacientes se mejora mediante la administración del compuesto A.

Ejemplo 3

(Método)

5 Los pacientes con síndrome de intestino irritable (SII) fueron tratados con 48 µg de Compuesto A (24 µg de Compuesto A dos veces al día) durante 48 semanas.

En este estudio, se evaluaron los siguientes parámetros.

- 10 1) Malestar abdominal
2) Distensión abdominal
3) Gravedad del estreñimiento

15 Se evaluaron cada una de la molestia abdominal y la distensión abdominal en una escala de: 0 (ausente), 1 (leve), 2 (moderada), 3 (grave) y 4 (muy grave) en los pacientes. La gravedad del estreñimiento se evaluó en una escala de 0 (muy suelta), 1: (suelta), 2: (normal), 3 (dura), 4 (muy dura) en los pacientes.

(Resultados)

20 1) El malestar abdominal, 2) La distensión abdominal y 3) La gravedad del estreñimiento se muestran en la Tabla 2 a la Tabla 4, respectivamente.

25 Como se muestra en las Tablas 2 a 4, el Compuesto A es eficaz durante el tratamiento de 12 meses en los pacientes con SII.

Tabla 2. Análisis del malestar abdominal

Semana	Compuesto A Media ± DT (N) Rango de la Mediana	Compuesto A Media ± DT (N) Rango de la Mediana Valor p*
	1,95 ± 0,850 (183)	Cambio desde el inicio
Inicial	2,00	
	0,00 - 4,00	
	1,16 ± 0,836 (135)	-0,79 ± 0,993 (135)
Semana 12	1,00	-1,00
	0,00 - 4,00	-3,00 - 2,00
		<0,001#
	0,98 ± 0,874 (111)	-0,97 ± 1,031 (111)
Semana 18	1,00	-1,00
	0,00 - 3,00	-4,00 - 3,00
		<0,001#
	1,09 ± 0,917 (107)	-0,82 ± 1,035 (107)
Semana 24	1,00	-1,00
	0,00 - 4,00	-4,00 - 3,00
		<0,001#
	0,93 ± 0,799 (57)	-0,77 ± 0,926 (57)
Semana 36	1,00	-1,00
	0,00 - 3,00	-4,00 - 2,00
		<0,001#
	0,87 ± 0,929 (52)	-0,81 ± 0,908 (52)
Semana 48	1,00	-1,00

ES 2 603 381 T3

Semana	Compuesto A Media \pm DT (N) Rango de la Mediana	Compuesto A Media \pm DT (N) Rango de la Mediana Valor p*
	0,00 - 4,00	-2,00 - 2,00
		<0,001#
	1,28 \pm 1,020 (183)	-0,66 \pm 1,112 (183)
Final del Tratamiento	1,00	-1,00
	0,00 - 4,00	-4,00 - 2,00
		<0,001#
	1,40 \pm 0,996 (121)	-0,55 \pm 1,080 (121)
Continuación	1,00	-1,00
	0,00 - 4,00	-4,00 - 2,00
		<0,001#

* El valor P es de una prueba de rangos con signo de Wilcoxon.

Tabla 3. Análisis de la distensión abdominal

Semana	Compuesto A Media \pm DT (N) Rango de la Mediana	Compuesto A Media \pm DT (N) Rango de la Mediana Valor p*
	2,23 \pm 0,927 (183)	Cambio desde el inicio
Inicial	2,00	
	0,00 - 4,00	
		-0,84 \pm 1,045 (135)
Semana 12	1,43 \pm 0,919 (135)	-1,00
	1,00	-3,00 - 3,00
	0,00 - 4,00	<0,001#
		-1,07 \pm 1,068 (111)
Semana 18	1,19 \pm 0,837 (111)	-1,00
	1,00	-3,00 - 3,00
	0,00 - 3,00	<0,001#
		-0,95 \pm 1,102 (107)
Semana 24	1,26 \pm 0,915 (107)	-1,00
	1,00	-4,00 - 3,00
	0,00 - 4,00	<0,001#
		-1,00 \pm 1,134 (57)
Semana 36	1,05 \pm 0,854 (57)	-1,00
	1,00	-4,00 - 2,00
	0,00 - 3,00	<0,001#
		-0,94 \pm 0,802 (52)
Semana 48	1,12 \pm 0,832 (52)	-1,00
	1,00	-3,00 - 1,00
	0,00 - 4,00	<0,001#
		-0,73 \pm 1,075 (183)

ES 2 603 381 T3

Semana	Compuesto A Media \pm DT (N) Rango de la Mediana	Compuesto A Media \pm DT (N) Rango de la Mediana Valor p *
Final del Tratamiento	1,50 \pm 1,005 (183)	-1,00
	1,00	-4,00 - 2,00
	0,00 - 4,00	<0,001#
		(121)
Continuación	1,55 \pm 0,957 (121)	-0,69 \pm 1,109
	2,00	-1,00
	0,00 - 4,00	<0,001#

* El valor P es de una prueba de rangos con signo de Wilcoxon.

Tabla 4. Análisis de la gravedad del estreñimiento

Semana	Compuesto A Media \pm DT (N) Rango de la Mediana	Compuesto A Media \pm DT (N) Rango de la Mediana Valor p *
	2,95 \pm 0,751 (183)	
Inicial	3,00	Cambio desde el inicio
	1,00-4,00	
		-1,16 \pm 1,099 (135)
Semana 12	1,76 \pm 1,003 (135)	-1,00
	2,00	-4,00 - 2,00
	0,00 - 4,00	<0,001#
		-1,59 \pm 1,148 (111)
Semana 18	1,33 \pm 0,985 (111)	-2,00
	1,00	-4,00 - 3,00
	0,00 - 4,00	<0,001#
		-1,40 \pm 1,036 (107)
Semana 24	1,50 \pm 0,965 (107)	-1,00
	1,00	-3,00 - 2,00
	0,00 - 4,00	<0,001#
		-1,33 \pm 1,123 (57)
Semana 36	1,39 \pm 0,921 (57)	-1,00
	1,00	-4,00 - 2,00
	0,00 - 4,00	<0,001#
		-1,37 \pm 1,095 (51)
Semana 48	1,37 \pm 0,894 (51)	-1,00
	1,00	-3,00 - 1,00
	0,00 - 3,00	<0,001#
		-1,11 \pm 1,148 (183)
Final del Tratamiento	1,84 \pm 1,120 (183)	-1,00
	2,00	-4,00 - 2,00
	0,00 - 4,00	<0,001#
		-0,88 \pm 1,122 (121)

Semana	Compuesto A Media ± DT (N) Rango de la Mediana	Compuesto A Media ± DT (N) Rango de la Mediana Valor p *
Continuación	2,07 ± 0,946 (121)	-1,00
	2,00	-4,00 - 2,00
	0,00 - 4,00	<0,001#

* El valor P es de una prueba de rangos con signo de Wilcoxon.

Ejemplo 4

(Referencia) (Método)

5 Se realizó un estudio multicéntrico, de grupos paralelos, doble ciego, controlado con placebo para comparar el efecto del Compuesto A sobre el número semanal de movimientos intestinales espontáneos en pacientes masculinos y femeninos. Los pacientes masculinos y femeninos con estreñimiento ocasional se recibieron 48 µg (dosis total diaria) del compuesto A (24 µg de Compuesto A dos veces al día) durante 4 semanas. Los movimientos
10 intestinales en el paciente se registraron durante el tratamiento.

(Resultados)

15 El efecto de 48 µg del compuesto A sobre el número semanal de movimientos intestinales espontáneos en pacientes masculinos frente a femeninos se muestra en la FIG. 13.

Como se muestra en la Figura 13, el Compuesto A fue significativamente eficaz para los pacientes tanto masculinos como femeninos. No hubo diferencia significativa entre los efectos en los pacientes masculinos y femeninos.

20 Ejemplo 5

(Referencia) (Método)

25 Se realizó un estudio multicéntrico, de grupos paralelos, doble ciego, controlado con placebo para comparar el efecto del Compuesto A sobre la mejora del número semanal de movimientos intestinales espontáneos entre diferentes pacientes ancianos con estreñimiento ocasional. Los pacientes se recibieron 48 µg (dosis total diaria) de compuesto A (24 µg de Compuesto A dos veces al día) durante 4 semanas. Los movimientos intestinales en el paciente se registraron durante el tratamiento.

30 (Resultados)

El resultado se muestra en la Figura 14. Como se muestra en la Figura 14, el Compuesto A fue significativamente eficaz en todos los grupos de edad, en incluso en pacientes de 65 años y de más edad.

35 Ejemplo 6

(Método)

40 Se realizó un estudio de 48 semanas multicéntrico para evaluar la seguridad y eficacia de 48 µg (dosis total diaria) del Compuesto A a sujetos con estreñimiento ocasional. Se inscribieron pacientes que demostraron historia de estreñimiento durante al menos 3 meses (que tenían menos de tres SBM por semana) y al menos un síntoma asociado como heces duras, evacuación incompleta, esfuerzo. Después de período de lavado libre de fármacos de 14 días, recibieron por vía oral 48 µg del compuesto A (24 µg del Compuesto 1, dos veces al día) al día durante 48
45 semanas.

Los sujetos completaron el Estudio de Resultados Médicos (MOS) de 36 ítems (SF-36), es decir, un formulario de evaluación de la calidad de vida utilizado convencionalmente, al inicio del estudio (inicial) y al final del tratamiento (Semana 48). Los componentes del MOS SF-36 (Med Care 30 (6), 473-483, 2000) se detallan a continuación:

- 50 Componente físico: Función física, Rol físico, Dolor corporal y Salud general
- Componente mental: Vitalidad, Función social, Rol emocional y Salud mental

Cada uno de los 8 componentes se obtuvieron dentro de las directrices de la editorial, incluyendo las pautas del editor para la imputación de variables perdidas. El cambio desde el inicio en cada una de las puntuaciones de 8
55 componentes al final del tratamiento (semana 48) se registró y evaluó con pruebas t pareadas.

(Resultados)

Como se muestra en la Tabla 5, para cada una de las puntuaciones de 8 componentes, la puntuación inicial media fue de entre 47 y 52, lo que indicaba que la población de sujetos era generalmente sana. El cambio medio desde el inicio para cada puntuación del componente en la semana 48 representa un pequeño aumento, lo cual es indicativo de una mejora en las respectivas categorías. Se observaron mejoras que fueron significativamente diferentes de cero la Semana 48 para los componentes de la Función física, el Rol físico, el Dolor corporal, la Salud general, la Vitalidad, la Función social y la Salud mental.

Los resultados indican que el compuesto A mejora la calidad de vida de los pacientes.

Tabla 5. Resumen de los resultados SF36

	Componente/Resultados de la escala							
	Función física	Rol físico	Dolor corporal	Salud general	Vitalidad	Función social	Rol emocional	Salud mental
Inicial								
N	320	320	319	319	319	320	319	319
Media	49,04	49,75	47,53	51,52	50,61	50,12	49,52	50,60
(Dt)	9,817	9,457	9,765	9,069	9,940	9,778	9,973	9,829
semana 48 ^{a)}								
N	153	153	151	151	151	152	151	151
Media ^{b)}	2,48**	1,95**	3,38**	1,47*	2,89**	2,22**	1,22	1,97**
(Dt)	8,431	7,403	9,883	7,827	9,163	8,973	9,560	9,201

a): Los valores representados en la semana 48 son para los cambios desde el inicio.
 b): * p <0,05, ** P <0,01 (pruebas t pareadas)

Ejemplo 7

(Referencia) (Método)

Se realizó un estudio de 12 semanas, doble ciego, aleatorizado para evaluar la seguridad y eficacia de de 16 µg, 32 µg y 48 µg orales (dosis diaria total) de compuesto A a los sujetos con síndrome de intestino irritable (SII).

Los pacientes respondieron al Cuestionario de Calidad de Vida del SII al inicio, la semana 4, la semana 12 y al final del estudio, y los resultados del cuestionario se puntuaron de acuerdo con el Manual del usuario del Cuestionario de Calidad de Vida de SII (Una Medición de la Calidad de Vida para Personas con Síndrome del Intestino Irritable (SII-CDV): Disquete con Manual de Usuario y Puntuación para la versión de Estados Unidos. Seattle, Washington: Universidad de Washington; 1997). Se utilizaron resultados ponderados para todos los análisis, y se calcularon las puntuaciones de acuerdo con el Manual del Usuario de la siguiente manera:

$$\text{Resultado Ponderado} = \left(\frac{\text{[Suma de ítems SII - CDV - resultado mínimo posible]} }{\text{Intervalo de resultados sin ponderar posible}} \right) \times 100$$

Los cambios desde el inicio en la semana 4, la semana 12 y al Final del Estudio se evaluaron para determinar la puntuación total media y de las puntuaciones medias de los dominios (disforia, interferencia con la actividad, imagen corporal, preocupación por la salud, evitación de los alimentos, reacción social, sexual y relación).

(Resultados)

Un resumen del cambio medio de las puntuaciones desde el inicio en de SII-CDV analizadas sin LOCF (Última observación realizada) se muestra en la Tabla 6 a la Tabla 8.

Estos datos indicaron que el cambio desde el inicio fue significativamente diferente de Cero en todos los grupos. En general, los 16 µg del grupo del compuesto A mostraron la mayor mejora respecto al inicio de todos los grupos en cada área específica y la CDV global.

Tabla 6. Resumen del cambio desde el inicio en CDV del SII (16 g)

	Componente/Resultado ponderado								
	CDV global	Disforia	Interferencia con la actividad	Imagen corporal	Preocupación por la salud	Evitación de los alimentos	Reacción social	Sexual	Relación
Inicial									
N	51	51	51	51	51	51	51	51	51
Media	55,66	53,19	65,82	41,42	37,74	46,08	63,97	64,95	67,81
(Dt)	21,165	27,333	22,544	22,877	23,113	30,016	24,546	33,913	25,387
Semana 4									
N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
Media	14,7**	17,85**	10,87**	16,39**	22,41**	13,89**	11,94**	13,33**	10,74**
(Dt)	14,842	18,483	14,899	19,867	20,241	22,332	19,439	25,057	17,463
Semana 12									
N	42	42	42	42	42	42	42	42	42
Media	18,54**	23,51**	13,95**	22,32**	23,81**	15,28**	14,58**	16,67**	15,47**
(Dt)	17,698	20,949	18,392	21,701	22,129	26,792	21,548	29,82	21,897
Fin del Estudio									
N	49	49	49	49	49	49	49	49	49
Media	16,82**	21,62**	11,95**	20,41**	21,94**	13,95**	13,78**	14,03**	14,28**
(Dt)	17,145	20,451	18,348	21,491	21,562	25,762	20,57	28,485	20,692

Tabla 7. Resumen del cambio desde el inicio en CDV del SII (32 g)

	Componente/Resultado ponderado								
	CDV global	Disforia	Interferencia con la actividad	Imagen corporal	Preocupación por la salud	Evitación de los alimentos	Reacción social	Sexual	Relación
Inicial									
N	49	49	49	49	49	49	49	49	49
Media	60,14	59,69	69,82	43,37	44,38	52,21	66,84	68,62	70,23
(Dt)	22,05	24,79	23,385	24,387	24,672	32,175	28,562	31,367	23,385
Semana 4									
N	36	36	36	36	36	36	36	36	36
Media	11,25**	14,58**	7,04*	15,28**	16,9**	8,33*	9,9**	8,68**	7,64*
(Dt)	16,277	20,39	17,753	18,264	17,534	23,988	16,46	18,131	18,831
Semana 12									
N	33	33	33	33	33	33	33	33	33
Media	13,08**	15,25**	9,42**	17,99**	19,44**	11,36**	10,8**	10,98**	9,09*
(Dt)	13,527	15,285	18,052	15,21	21,616	23,46	14,173	18,424	20,87

ES 2 603 381 T3

	Componente/Resultado ponderado								
	CDV global	Disforia	Interferencia con la actividad	Imagen corporal	Preocupación por la salud	Evitación de los alimentos	Reacción social	Sexual	Relación
Fin del Estudio									
N	44	44	44	44	44	44	44	44	44
Media	12,58**	14,77**	8,2**	17,47**	17,61**	10,79**	11,08**	10,23**	10,79**
(Dt)	12,621	14,429	16,726	15,344	22,317	21,906	14,32	16,894	20,139

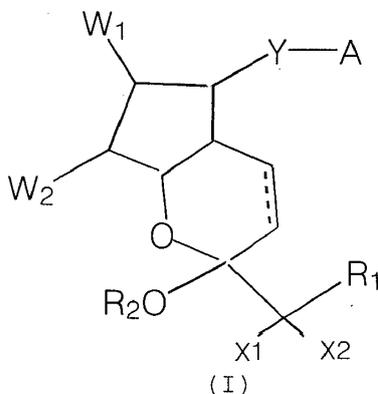
Tabla 8. Resumen del cambio desde el inicio en CDV del SII (48 g)

	Componente/Resultado ponderado								
	CDB global	Disforia	Interferencia con la actividad	Imagen corporal	Preocupación por la salud	Evitación de los alimentos	Reacción social	Sexual	Relación
Inicial									
N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
Media	59,85	56,81	68,25	45,69	44,07	50,37	66,81	71,94	75,18
(Dt)	21,664	26,802	23,396	21,396	23,274	31,927	27,074	30,404	22,365
Semana 4									
N	34	34	34	34	34	34	34	34	34
Media	12,43**	17,28**	9,14**	13,24**	19,61**	12,01**	8,82**	8,46**	6,87**
(Dt)	11,619	16,842	14,477	13,568	18,562	19,59	14,028	15,607	12,558
Semana 12									
N	30	30	30	30	30	30	30	30	30
Media	14,8**	20,83**	10,95**	17,08**	23,33**	11,3**9	14,17**	5	6,95**
(Dt)	13,65	18,863	15,091	18,419	18,098	22,153	21,143	18,159	12,202
Fin del Estudio									
N	43	43	43	43	43	43	43	43	43
Media	11,54**	16,28**	7,97**	14,24**	17,05**	8,33**	12,06**	3,49	6,01**
(Dt)	13,002	18,62	14,387	17,43	19,067	20,002	18,72	17,535	12,244

* P <0,05, ** P <0.01 (pruebas t pareadas)

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de prostaglandina representado por la Fórmula (I) y/o su tautómero:



en donde W_1 es = O y W_2 es



R_3 y R_4 son átomos de hidrógeno;

X_1 y X_2 son átomos de flúor;

R_2 es un átomo de hidrógeno;

Y es $(CH_2)_6$;

A es $-COOH$;

R_1 es $(CH_2)_3CH_3$ o $CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$;

el enlace entre las posiciones C-13 y C-14 es un enlace doble o sencillo, y

la configuración estérica en C-15 es R, S o una mezcla de las mismas para su uso en el tratamiento a largo plazo de trastornos gastrointestinales para mejorar la calidad de vida en un sujeto humano con un trastorno gastrointestinal, en donde la composición se va a administrar al paciente que lo necesite durante al menos 1 año, en donde dicho trastorno gastrointestinal es el estreñimiento.

2. La composición de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto de prostaglandina es un tautómero monocíclico de fórmula (I).

3. La composición de la reivindicación 1, en donde la composición se formula de modo que se administran aproximadamente 6-96 μg al día de dicho compuesto de prostaglandina.

4. La composición de la reivindicación 1, en donde la composición se formula de modo que se administran aproximadamente 6-72 μg al día de dicho compuesto de prostaglandina.

5. La composición de la reivindicación 1, en donde la composición se formula de modo que se administran aproximadamente 6-60 μg al día de dicho compuesto de prostaglandina.

6. La composición de la reivindicación 1, en donde la composición se formula de modo que se administran aproximadamente 8 a 48 μg al día de dicho compuesto de prostaglandina.

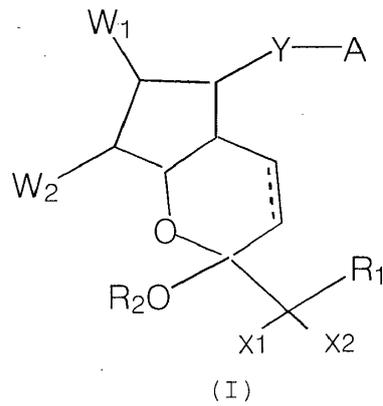
7. La composición de la reivindicación 1, en donde la composición va a administrarse por vía oral.

8. La composición de la reivindicación 7, en donde la composición comprende adicionalmente un disolvente oleoso como excipiente.

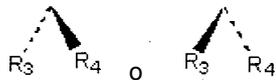
9. La composición de la reivindicación 8, en donde dicho disolvente oleoso es un ácido graso de cadena media.

10. La composición de la reivindicación 1, en donde R_1 es $(CH_2)_3CH_3$.

11. El uso de un compuesto de prostaglandina representado por la Fórmula (I) y/o su tautómero:



en donde W_1 es = O y W_2 es



5

R_3 y R_4 son átomos de hidrógeno;

X_1 y X_2 son átomos de flúor;

R_2 es un átomo de hidrógeno;

Y es $(CH_2)_6$;

10

A es $-COOH$;

R_1 es $(CH_2)_3CH_3$ o $CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$;

el enlace entre las posiciones C-13 y C-14 es un enlace doble o sencillo, y

15

la configuración estérica en C-15 es R, S o una mezcla de las mismas para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento a largo plazo de un trastorno gastrointestinal para mejorar la calidad de vida en un sujeto humano con trastornos gastrointestinales, en donde la composición se va a administrar al paciente que lo necesite durante al menos 1 año, en donde dicho trastorno gastrointestinal se selecciona entre el estreñimiento.

FIG. 1

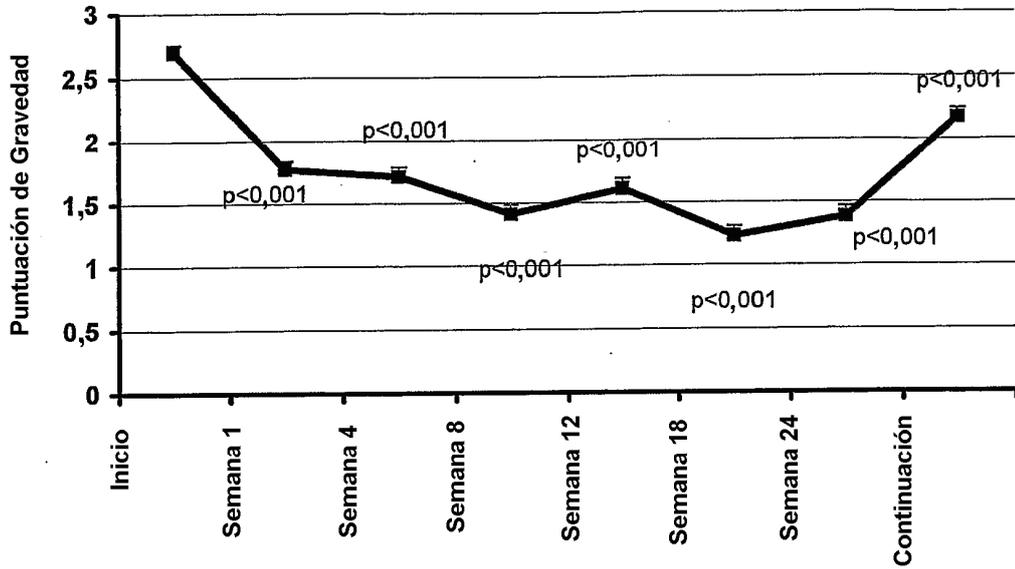


FIG. 2

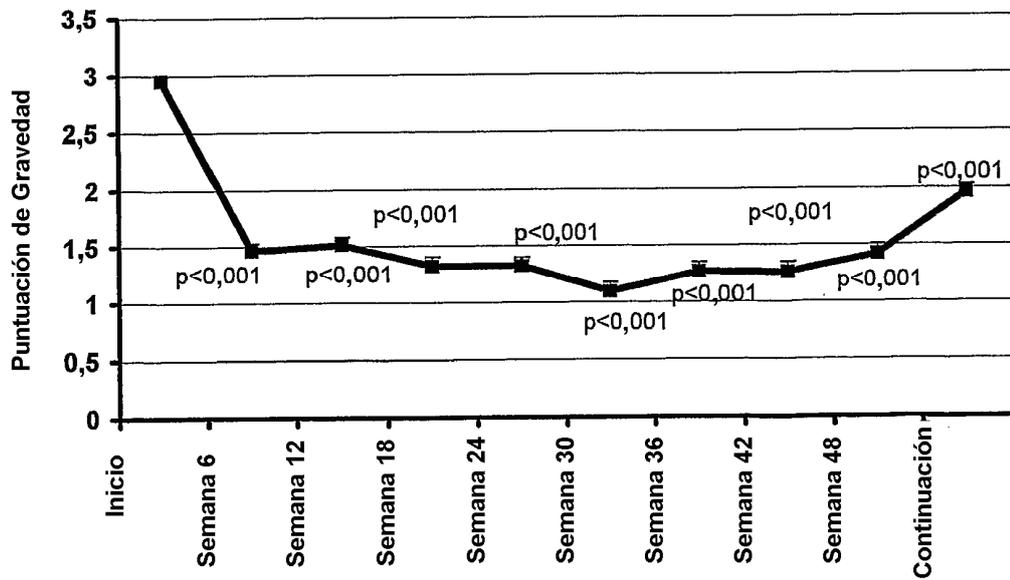


FIG. 3

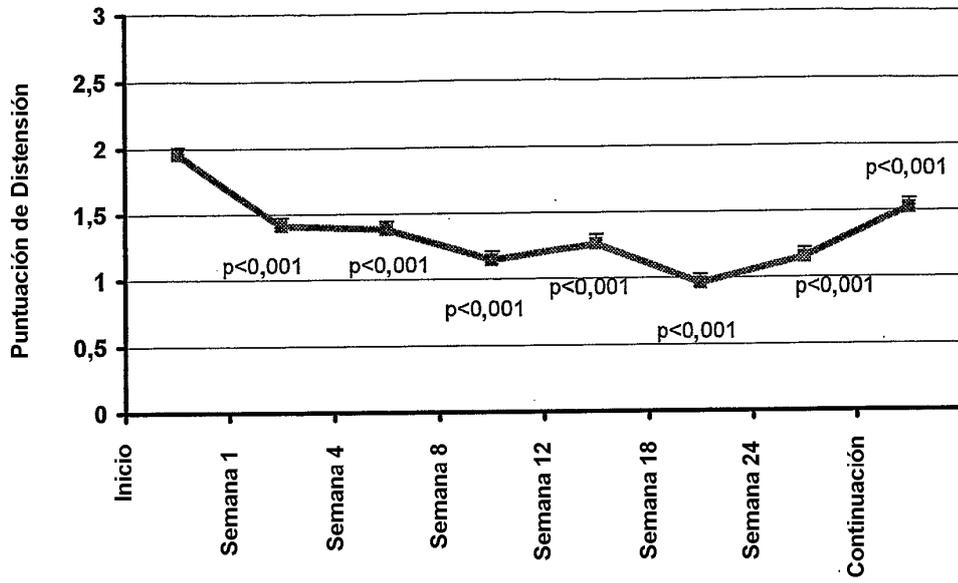


FIG. 4

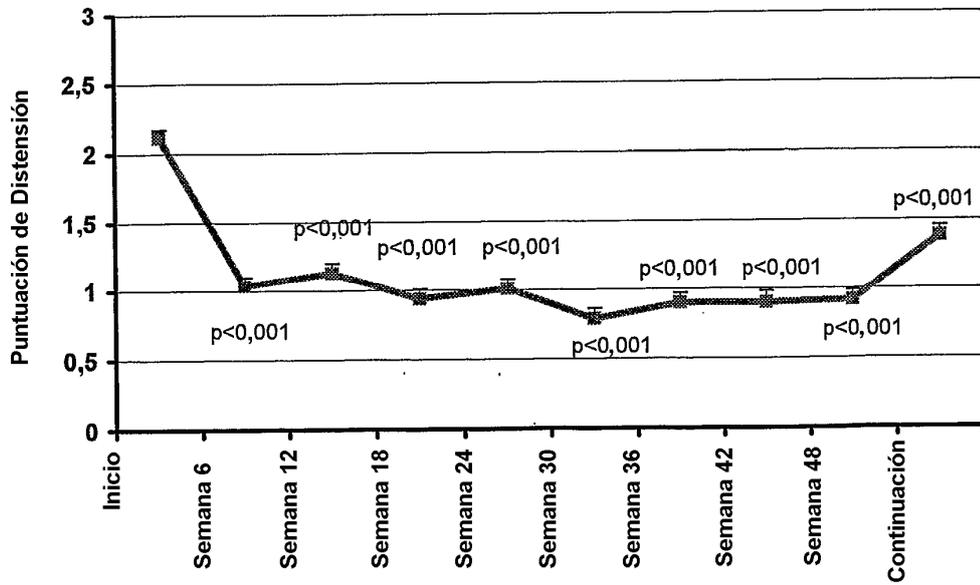


FIG. 5

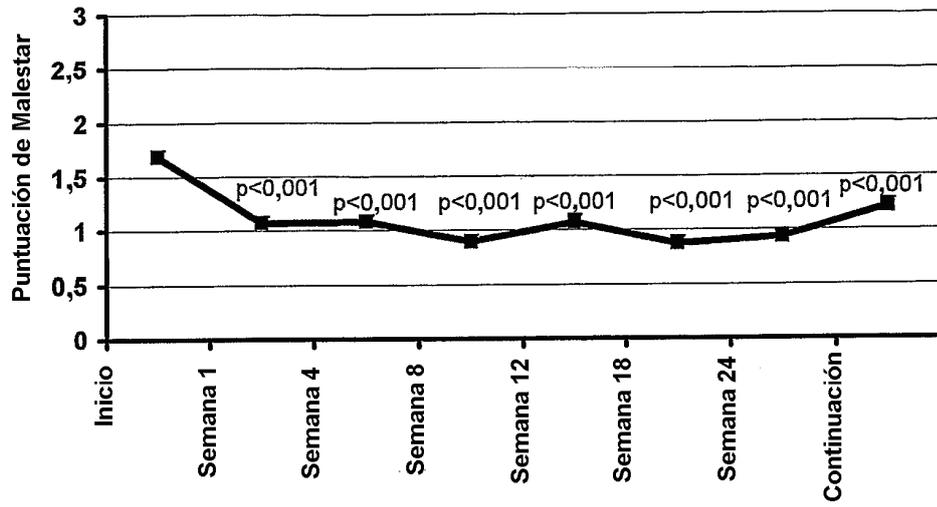


FIG. 6

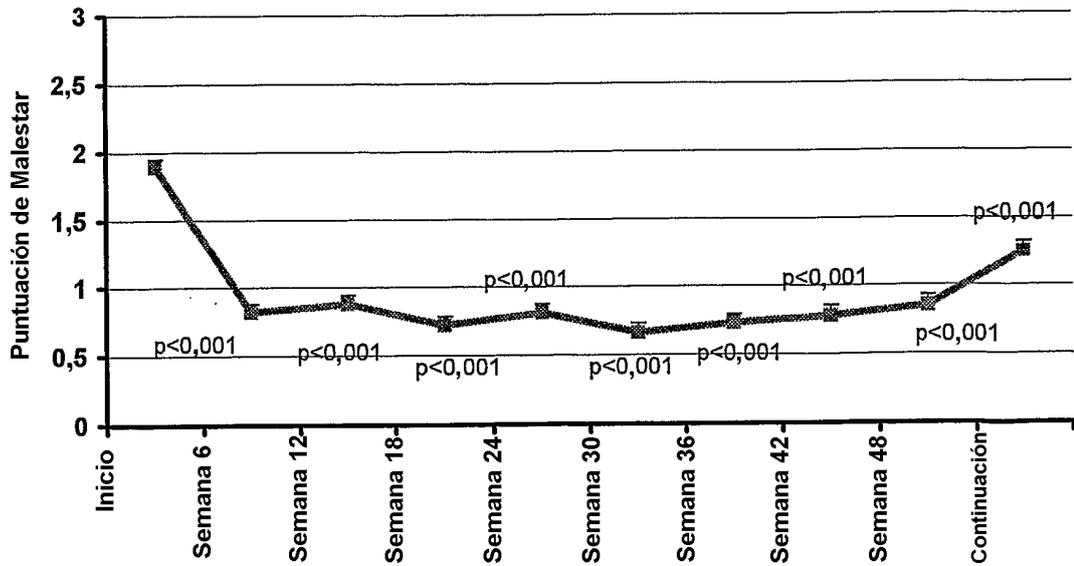


FIG. 7

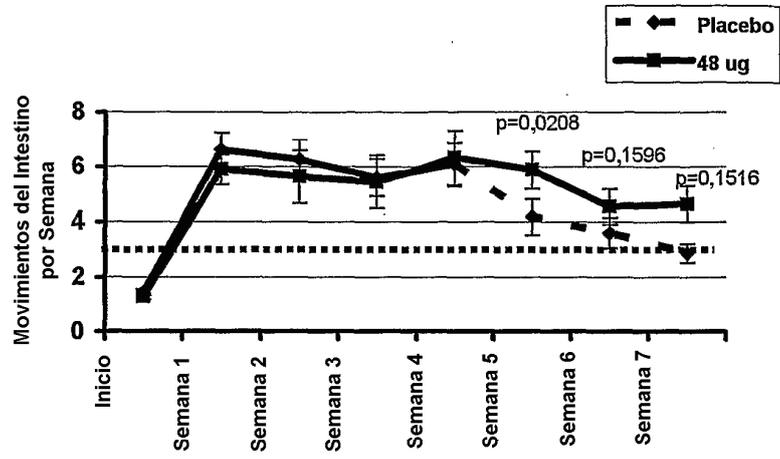


FIG. 8

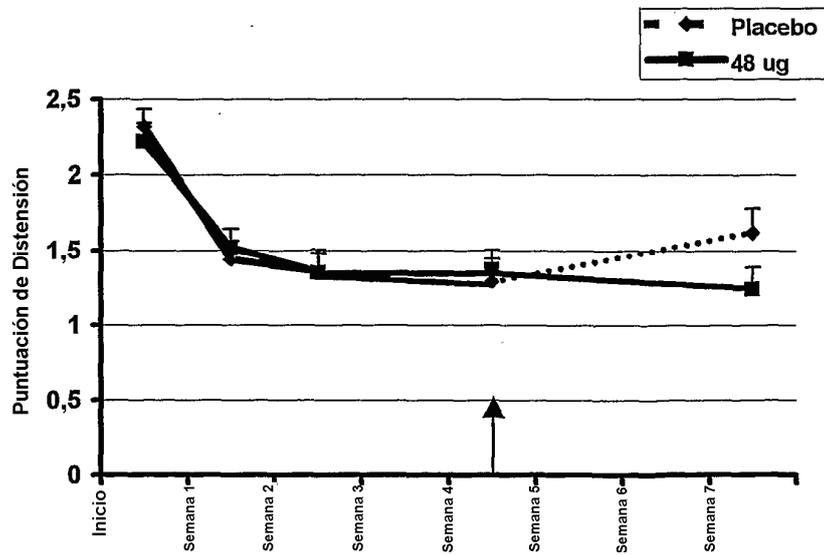


FIG. 9

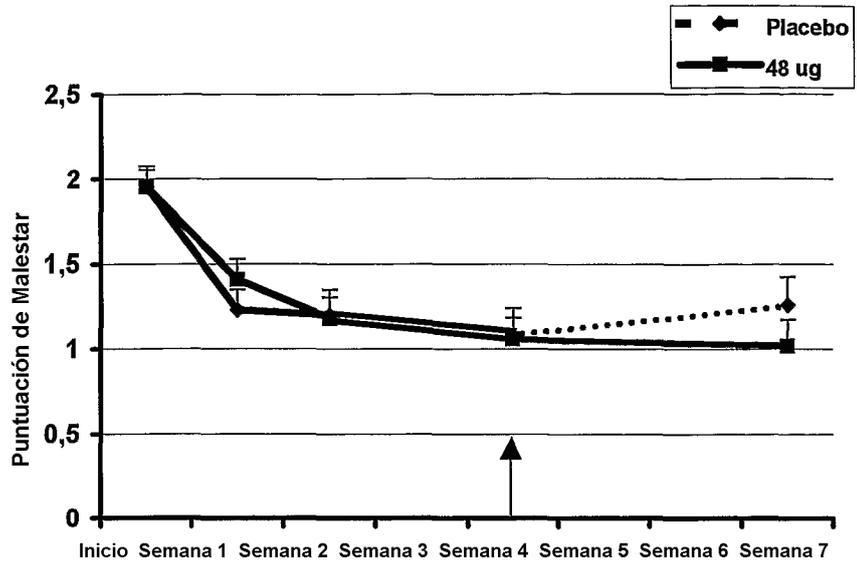


FIG. 10

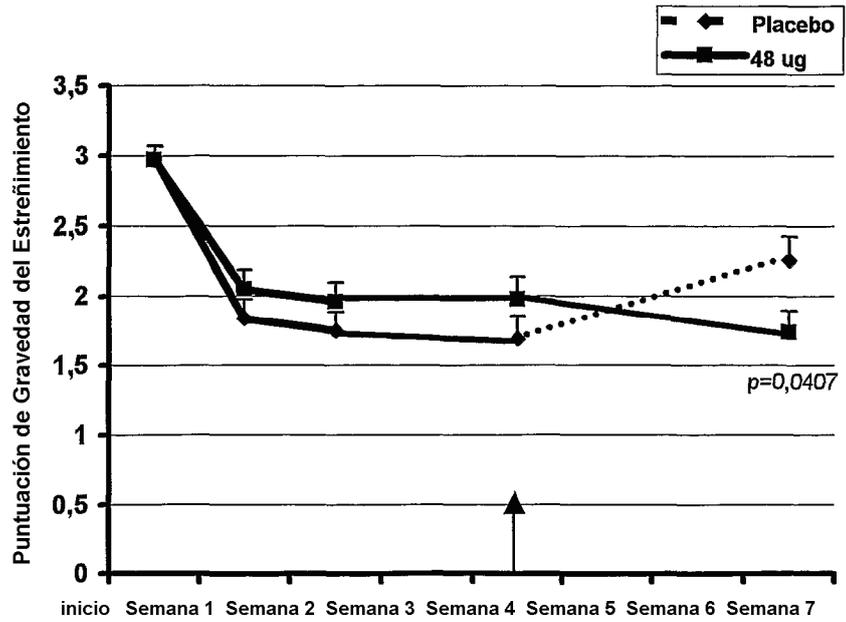


FIG. 11

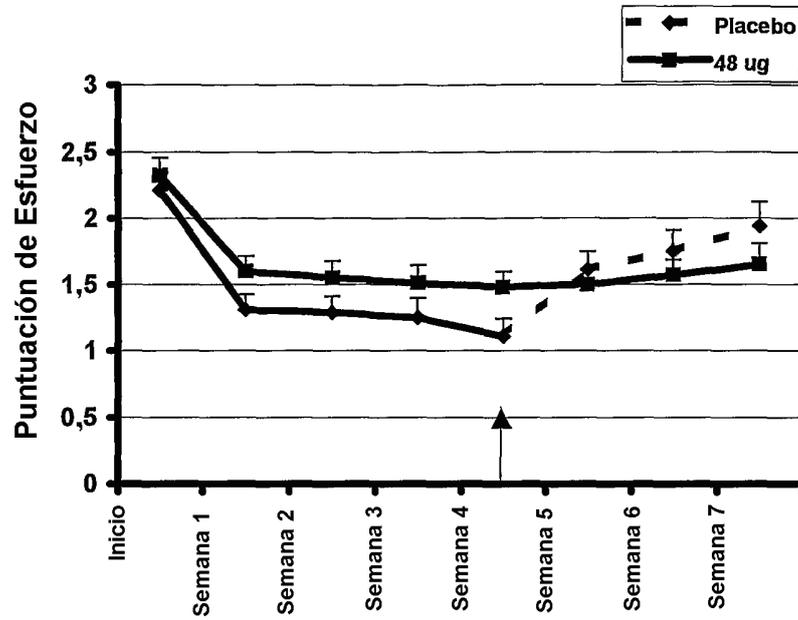


FIG. 12

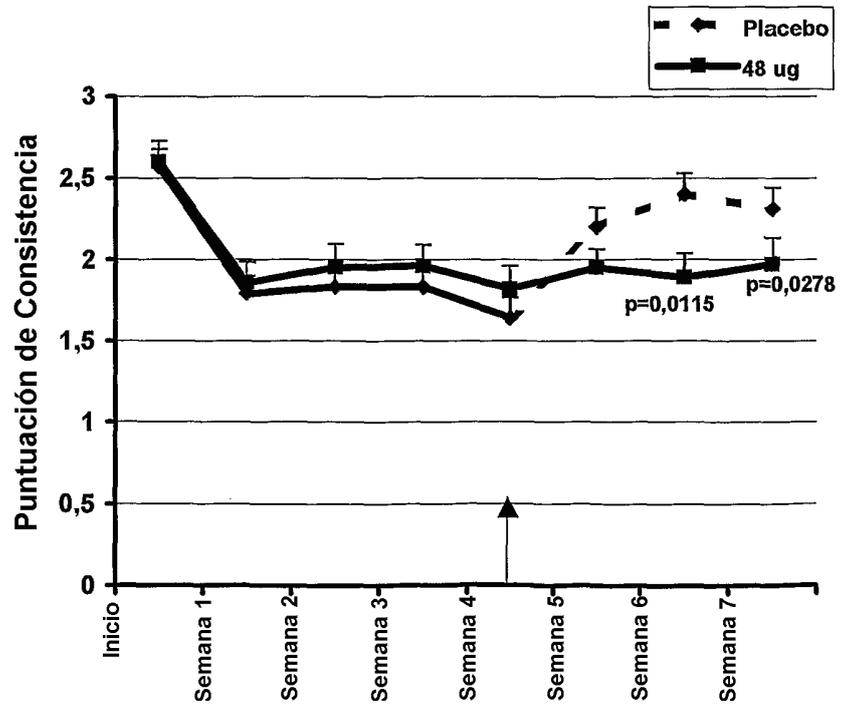


FIG. 13

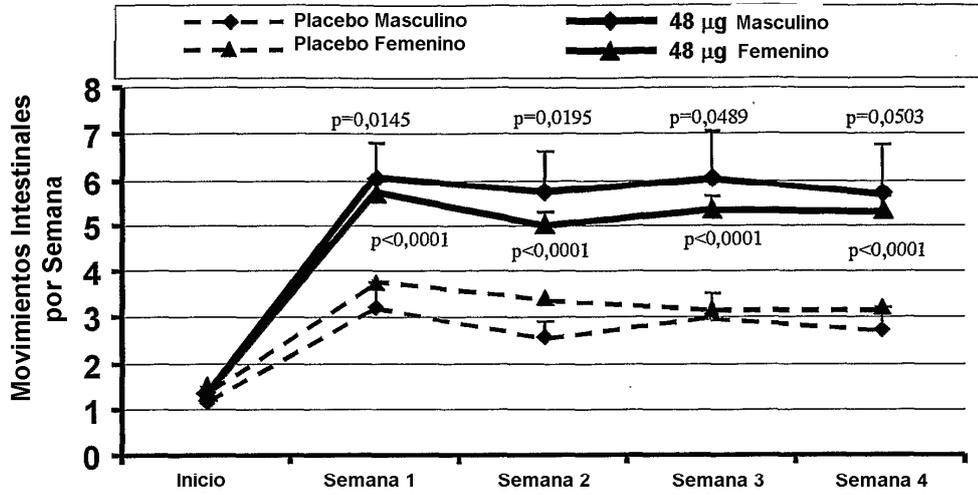
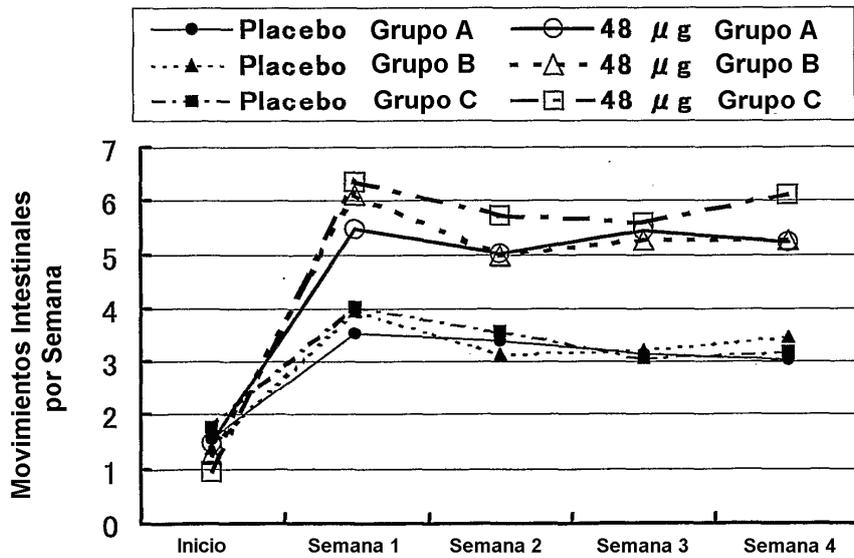


FIG. 14



Grupo A: $18 \leq \text{Edad} < 50$, Grupo B: $50 \leq \text{Edad} < 65$, Grupo C: $65 \leq \text{Edad}$