

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 620**

51 Int. Cl.:
A61K 31/5375 (2006.01)
A61K 31/695 (2006.01)
A61P 1/14 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06783810 .2**
96 Fecha de presentación: **27.07.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **2020234**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.02.2009**

54 Título: **Combinación sinérgica de bromuro de pinaverio y dimeticona o simeticona**

30 Prioridad:
09.03.2006 MX PA06002746

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.09.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.09.2012

73 Titular/es:
World Trade Import-Export, WTIE A.G.
Baarerstrasse 73
6302 Zug, CH

72 Inventor/es:
GARCÍA ARMENTA, María Elena;
ALVAREZ OCHOA, Victor Guillermo;
SANTOS MURILLO, Josefina;
GARCÍA ARMENTA, Patricia y
ESPINOSA ABDALA, Leopoldo de Jesús

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 387 620 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

Combinación sinérgica de bromuro de pinaverio y dimeticona o simeticona.

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención está relacionada con la industria farmacéutica en general y con la industria farmacéutica preparadora de medicamentos para la prevención y/o tratamiento del Síndrome de Intestino Irritable (SII) y síntomas característicos como el dolor o malestar abdominal asociados con alteraciones de la defecación y frecuentemente distensión abdominal, en particular.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 La historia de esta patología se remonta al siglo XIX, con publicaciones como las de Powell (1820), Howship (1830), Cumming (1849), Osler (1892). Hurst, en 1921, mencionó la colitis mucosa; Bockus, en 1928, la colitis mucosa neurogénica; Tyle, en 1928, el espasmo colónico. En 1929 Jordan y Kiefer mencionaron por primera vez el "Colon Irritable".

- 15 En 1966 Chaudhary y Truelove acuñaron el término de "Síndrome de Colon Irritable", DeLor, el de "Síndrome de Intestino Irritable(SII)". Tompson y cols, en 1999, se refirieron al SII como un grupo de trastornos funcionales en el cual el dolor abdominal se asocia con cambios en el hábito intestinal y con características de defecación desordenada o alterada.

- 20 Durante la época comprendida entre finales del siglo XIX y principios del siglo XX, comienza el interés de los médicos por una serie de trastornos de base no orgánica. En este tiempo se empiezan a encontrar referencias de síntomas abdominales poco caracterizados y que reciben nombres como: "colon espasmódico, colon inestable, colon nervioso, colitis mucosa neurogénica, colitis nerviosa, colitis mucosa, colitis espasmódica, colopatía funcional" y otros, tendientes en general a definir esta enfermedad como no orgánica y muy relacionada con la esfera psíquica.

- 25 En los años 80 se alcanza la inscripción del denominado "Colon irritable" dentro del más amplio concepto de "Síndrome de Intestino irritable (SII)" y se dan los pasos decisivos hacia su caracterización clínica que representan las sucesivas enumeraciones de criterios diagnósticos. Tradicionalmente, hasta entonces el diagnóstico de Síndrome de Intestino Irritable se había hecho por eliminación, considerándose que para identificarlo se debería excluir cualquier enfermedad orgánica que pudiera igualar sus síntomas.

- 30 Actualmente se sabe que el Síndrome de Intestino Irritable (SII) es la causa más importante de enfermedades intestinales en la comunidad, siendo el motivo más habitual de consultas al médico al presentarse en el paciente los síntomas más comunes. El Síndrome de Intestino Irritable (SII) es un problema clínico común, manteniendo una elevada prevalencia en la población general del 14 a 20% en las mujeres y 5 a 19% en los hombres.

- 35 El Síndrome de Intestino Irritable (SII) es un trastorno funcional crónico y recurrente, manifestado mediante un conjunto de signos y síntomas gastrointestinales producidos por una disfunción del intestino, en la cual no existe una lesión estructural del intestino que cause los síntomas. Los síntomas que más destacan son: el dolor o distensión abdominal, hinchazón y alteración del hábito evacuatorio, constipación, diarrea o alternancia entre ambos, según cada caso. Los episodios activos de los síntomas van seguidos de períodos de relativa inactividad.

Con base en los síntomas predominantes, el Síndrome de Intestino Irritado (SII) se divide en tres subtipos: Síndrome del Intestino Irritable constipado (SII-C) con predominio de estreñimiento, Síndrome del Intestino irritable diarreico (SII-D) con predominio de diarreas y Síndrome del Intestino Irritable alternante (SII-A) predominando en forma alternada la diarrea y/o el estreñimiento.

- 40 Existen muchas causas que propician el desarrollo del Síndrome del Intestino Irritable (SII), como lo son: un trastorno en el movimiento muscular liso del intestino o una baja tolerancia al estiramiento y movimiento del intestino, sin que exista ninguna anomalía en la estructura del intestino; dieta baja en fibra; estrés emocional; uso de laxantes; un ataque de diarrea infecciosa y otra inflamación intestinal temporal. Esta condición se presenta a cualquier edad, pero a menudo comienza en la adolescencia y principios de la vida adulta, ocurriendo con mayor frecuencia en mujeres.

Hasta el momento, el empleo de medicamentos en la técnica está únicamente dirigido al tratamiento del síntoma predominante en cada caso, tomándose en cuenta la intensidad y frecuencia de los síntomas, siendo lo antes mencionado motivo para que durante el tratamiento del SII se administren varios fármacos encaminados a dar alivio a los múltiples síntomas que presenta dicha enfermedad.

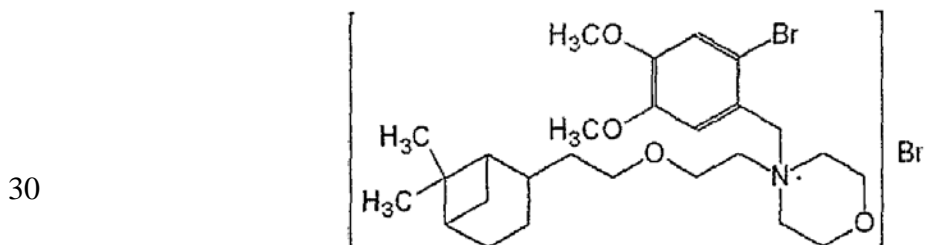
- 50 Shen Min-Ning describe un estudio clínico que compara el efecto curativo del bromuro de pinaverio en combinación

5 con un bífido triple viable vs. bromuro de pinaverio solo para el tratamiento de SII (SHEN Min-ning, CHEN Zhi-tan, "Pinaverium bromide combined with bifid-triple viable power for treatment of irritable bowel syndrome", 2003, Medical Department of Digestive Diseases, the First Hospital of Nanjing Affiliated with the Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China). Los resultados muestran que el efecto curativo en pacientes tratados alcanzó el 98%, mientras que en el grupo control alcanzó sólo el 80% ($P > 0.05$). El efecto curativo de la diarrea en pacientes tratados fue mejor que en el grupo control. Se concluyó que la combinación de bromuro de pinaverio con bífido triple viable demostró ser efectiva en el tratamiento de SII.

10 Es más, Award describió un estudio randomizado doble ciego controlado con placebo y llevado a cabo sobre 40 pacientes con Síndrome del Intestino Irritable, que recibieron 50 mg de bromuro de pinaverio o placebo, de forma oral tres veces al día con la comida (Award R. et al., "Irritable bowel syndrome treatment using pinaverium bromide as a calcium channel blocker. A randomized double-blind placebo-controlled trial", 1995, Experimental Medicine Unit U-404-B, Hospital General de Mexico, Mexico). Los resultados mostraron que los pacientes tratados con bromuro de pinaverio redujeron el dolor de varias horas a unos pocos minutos, y los autores concluyeron que dicho tratamiento es seguro y consigue beneficios significativos en la calidad de vida de los pacientes, considerándolo como un medicamento efectivo para el tratamiento del SII.

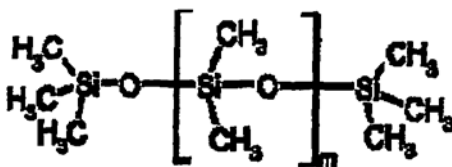
15 Ante el gran arsenal terapéutico que invadió el mercado y los consultorios de los médicos para el tratamiento del Síndrome del Intestino Irritable (SII), y con el objeto de suprimir los inconvenientes antes mencionados, se llevó a cabo el desarrollo de la composición farmacéutica que se pretende proteger por medio de la presente solicitud, compuesta por la combinación de una sustancia bloqueadora de los canales de calcio tipo-L con acción selectiva sobre la fibra muscular lisa del tracto gastrointestinal, como lo es el Bromuro de Pinaverio y un polímero lineal de siloxanos metilados (silicón inerte) tal cual la Dimeticona o Simeticona, formulados en una sola unidad de dosificación.

20 El Bromuro de Pinaverio es un derivado del amonio cuaternario de nombre químico 4-(6-bromoveratril)-4-{2-[2-(6,6 dimetil-2-norpinil)etoxil]-etil}morfolinium bromuro, cuya fórmula química es: $C_{26}H_{41}Br_2NO_4$ y su peso molecular: 591.4. Y cuya fórmula estructural es la siguiente:



35 El Bromuro de Pinaverio es un agente antiespasmódico, no atropínico, anticolinérgico, con poderosa acción musculotrópica y es un componente neurotrópico muy débil. El Bromuro de Pinaverio es un bloqueador de los canales de calcio con acción selectiva sobre la fibra muscular lisa del tracto digestivo que logra el alivio del dolor abdominal y la corrección del tránsito gastrointestinal alterado. También logra disminuir la cantidad de ácido sin modificar el volumen de secreción gástrica ni acelerar el vaciamiento gástrico. Debido al grupo amonio cuaternario contenido en su estructura química, el Bromuro de Pinaverio posee alta polaridad, por lo cual su paso a través de las membranas lipídicas es limitado.

40 La Dimeticona o Simeticona corresponde al nombre químico de: trimetil-trimetilsililoxi-silano y fórmula química: $C_6H_{18}OSi_2$ cuya fórmula estructural corresponde al monómero:



5 Químicamente es un polímero lineal de siloxanos metilados (silicón inerte), con un número de unidades entre 200 y 350 dependiendo de su viscosidad. La Dimeticona o Simeticona es un agente antiflatulento y antiespumante, activo por vía oral que se utiliza para aliviar el dolor y las molestias abdominales ocasionadas por la presión de un exceso de gases. Por tratarse de una molécula inerte, la dimeticona o simeticona no se absorbe, ya que no es transformada por la flora gastrointestinal, por lo cual es eliminada en las heces fecales. Tiene propiedades tensoactivas que disminuyen la tensión superficial de las burbujas mucogaseosas, responsables de la retención de gases, permitiendo así su desintegración y evitando su formación originando un efecto carminativo y antiflatulento. No se han comunicado interacciones de la dimeticona con otros fármacos o plantas medicinales. Los efectos adversos de la dimeticona son, en general, leves y transitorios. El efecto adverso más frecuente es el estreñimiento moderado.

OBJETIVOS DE LA INVENCION

Uno de los objetivos de la presente invención es el de lograr una composición farmacéutica propia para el tratamiento o prevención del Síndrome de Intestino Irritable (SII) con cantidades menores de dosificación de los componentes de la formulación, que los del estado de la técnica.

15 Otro de los objetivos es lograr el objetivo anterior es conferirle al medicamento una mayor rapidez de acción en relación con las formulaciones ya conocidas.

Aún otro objetivo de la presente invención es el de tener una fórmula que tenga efectos secundarios menores que lo que se tiene actualmente al utilizar medicamentos existentes.

20 Otros objetivos y ventajas de la presente invención podrán ser aparentes a partir del estudio de la siguiente descripción y los dibujos que se acompañan con fines exclusivamente ilustrativos y no limitativos.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

En pocas palabras, la presente invención radica en la combinación de moléculas del dominio público que ya han demostrado su eficacia para el tratamiento de sintomatología relacionada con el Síndrome de Colon Irritable, pero que combinados dan resultados no obvios con un efecto sinérgico importante.

25 Mediante la presente invención se describe una composición farmacéutica compuesta por la combinación de un sustancia bloqueadora de los canales de calcio tipo-L con acción selectiva sobre la fibra muscular lisa del tracto gastrointestinal, tal como Bromuro de Pinaverio y un polímero lineal de siloxanos metilados (silicón inerte), tal como la Dimeticona o Simeticona, la cual es útil para la prevención y/o tratamiento del Síndrome de Intestino Irritable (SII) y síntomas característicos como el dolor o malestar abdominal asociados con alteraciones de la defecación y frecuentemente distensión abdominal.

30 La combinación de los principios activos mencionados anteriormente produce un efecto sinérgico cuando son administrados en conjunto a diferencia de cuando éstos se administran de manera independiente, aportando beneficios como lo son: menores dosificaciones de cada uno de los activos, mayor rapidez de acción y menores efectos colaterales.

35 DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención es aplicada en el campo de la industria farmacéutica y tiene la finalidad de ofrecer un tratamiento para el Síndrome de Intestino Irritable (SII) mediante la administración de una composición farmacéutica que cumpla con el objetivo de aliviar los síntomas manifestados, además de bloquear los canales de calcio para modificar y/o corregir la actividad contráctil del intestino con acción selectiva sobre la fibra muscular lisa del tracto gastrointestinal y disminuir la cantidad de ácido sin modificar el volumen de secreción gástrica ni acelerar el vaciamiento gástrico.

40 Así, la presente invención es la combinación sinérgica compuesta por Bromuro de Pinaverio como agente bloqueador de los canales de calcio tipo-L con acción selectiva sobre la fibra muscular lisa del tracto gastrointestinal, y Dimeticona o Simeticona como agente antiflatulento, así como excipientes farmacéuticamente aceptables.

El desarrollo de la composición farmacéutica objeto de la presente invención se llevó a cabo combinando diferentes principios activos con actividad terapéutica específica, entre los cuales se encuentra un agente antiespasmódico no atropínico, bloqueador de los canales de calcio conocido como Bromuro de Pinaverio y un agente antiflatulento conocido como Dimeticona o Simeticona, los cuales producen un efecto sinérgico cuando se administran en conjunto en una sola unidad de dosificación a diferencia de cuando éstos son administrados de forma independiente, aportando beneficios como lo son: disminución en el número de dosificaciones de cada uno de los activos, mayor rapidez de acción y menores efectos colaterales en pacientes que padecen el Síndrome del Intestino Irritable (SII).

Para evaluar la eficiencia y tolerancia de la composición farmacéutica motivo de la presente invención, así como el efecto sinérgico de los principios activos combinados, se llevaron a cabo diferentes ensayos comparativos, administrando cantidades distintas de los principios activos Bromuro de Pinaverio y Dimeticona o Simeticona, mismos que se describen más ampliamente a continuación.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1:

Se realizó un estudio clínico comparativo en 100 pacientes divididos en dos grupos, los cuales padecían del Síndrome de Colon Irritable, manifestando diarrea predominante.

Después de las evaluaciones basales del tiempo de tránsito colónico total, los pacientes con Síndrome de Colon Irritable fueron randomizados para administrarles el tratamiento como a continuación se describe: Grupo 1: Bromuro de Pinaverio + Dimeticona 2 veces al día por 2 semanas. Grupo 2: únicamente Bromuro de Pinaverio 2 veces al día por 2 semanas. Los parámetros registrados fueron: Defecación y Tiempo de tránsito colónico siendo evaluados los niveles séricos de sustancia (P) y neuropéptidos (Y) antes y después del tratamiento.

Resultados:

La frecuencia en la defecación diaria fue marcadamente reducida después del tratamiento para el Grupo 1 (Bromuro de Pinaverio + Dimeticona, 3.5 ± 2.2 vs 2.9 ± 1.2) que con la administración del Bromuro de Pinaverio solo ($P < 0.05$). La consistencia de las heces se volvió bien formada después del tratamiento administrado al Grupo 1.

La combinación de principios activos mejoró los síntomas globales en los pacientes que sufren el Síndrome de Colon Irritable en un 87.8% comparado con el 73.4% obtenido con la administración del Bromuro de Pinaverio solo. El tiempo total de tránsito colónico fue significativamente prolongado después del tratamiento con Bromuro de Pinaverio + Dimeticona ($24.0 + 16.5$ horas vs $21.4 + 15.5$) que con la administración de Bromuro de Pinaverio solo ($P < 0.001$). No variaron significativamente los niveles de la sustancia P ni el nivel del neuropéptido Y después del tratamiento.

Conclusiones:

Con la combinación de Bromuro de Pinaverio + Dimeticona se obtuvieron mejores efectos sobre los signos y síntomas manifestados en los pacientes que padecen el Síndrome de Colon Irritable comparado con los obtenidos en la administración del Bromuro de Pinaverio solo, sin reportar eventos adversos.

EJEMPLO 2:

Se realizó un estudio clínico comparativo en 100 pacientes divididos en dos grupos, los cuales padecían del Síndrome de Colon Irritable, manifestando diarrea predominante.

Después de las evaluaciones basales del tiempo de tránsito colónico total, los pacientes con Síndrome de Colon Irritable fueron randomizados para administrarles el tratamiento como a continuación se describe: Grupo 1: Bromuro de Pinaverio + Dimeticona 2 veces al día por 2 semanas. Grupo 2: únicamente Dimeticona 3 veces al día por 2 semanas. Los parámetros registrados fueron: Defecación y Tiempo de tránsito colónico, siendo evaluados los niveles séricos de sustancia (P) y neuropéptidos (Y) antes y después del tratamiento.

Resultados:

La frecuencia en la defecación diaria fue marcadamente reducida después del tratamiento para el Grupo 1 (Bromuro de Pinaverio + Dimeticona, 3.7 ± 2.2 vs 2.8 ± 1.3) que con la administración de Dimeticona o Simeticona sola ($P < 0.03$). La consistencia de las heces se volvió bien formada después del tratamiento administrado al Grupo 1.

La combinación de principios activos mejoró los síntomas globales en los pacientes que sufren el Síndrome de

5 Colon Irritable en un 88.9% comparado con el 73.2% obtenido con la administración de Dimeticona o Simeticona sola ($P < 0.04$). El tiempo total de tránsito colónico fue significativamente prolongado después del tratamiento con Bromuro de Pinaverio + Dimeticona (24.5 ± 17.4 horas vs $20.3 + 15.3$) que con la administración de Dimeticona o Simeticona sola ($P < 0.001$). No variaron significativamente los niveles de la sustancia P ni el nivel del neuropéptido Y después del tratamiento.

Conclusiones:

10 Con la combinación de Bromuro de Pinaverio + Dimeticona se obtuvieron mejores efectos sobre los signos y síntomas manifestados en los pacientes que padecen el Síndrome de Colon Irritable comparado con los obtenidos en la administración de la Dimeticona o Simeticona sola, siendo reportados 15 eventos adversos en el Grupo 2, mismos que fueron manifestados con distensión abdominal, flatulencias y meteorismo, sin embargo no ameritó la suspensión del tratamiento.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Combinación sinérgica caracterizada por que dicha combinación está compuesta por Bromuro de Pinaverio como agente bloqueador de los canales de calcio tipo-L con acción selectiva sobre la fibra muscular lisa del tracto gastrointestinal y Dimeticona o Simeticona como agente antiflatulento, así como excipientes farmacéuticamente aceptables.
2. Combinación sinérgica según la reivindicación 1, caracterizada por que dicha combinación está formulada en una dosis única.
- 10 3. Combinación sinérgica según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada por que el principio activo Bromuro de Pinaverio se encuentra presente en la formulación en un rango de concentración de 30 a 120 mg por unidad de dosis.
4. Combinación sinérgica según la reivindicación 3, caracterizada por que el principio activo Bromuro de Pinaverio se encuentra en una concentración de 100 mg por unidad de dosificación.
- 15 5. Combinación sinérgica según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada por que el principio activo Dimeticona o Simeticona se encuentra presente en la formulación en un rango de concentración de 20 a 120 mg por unidad de dosis.
6. Combinación sinérgica según la reivindicación 5, caracterizada por que el principio activo Dimeticona o Simeticona se encuentra presente en la formulación en una concentración de 100 mg por unidad de dosis.
- 20 7. Combinación sinérgica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para la prevención y/o tratamiento del Síndrome de Intestino Irritable y sus síntomas característicos, donde dichos síntomas son malestar o dolor abdominal asociados con alteraciones de la defecación o distensión abdominal.