

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 571 252**

51 Int. Cl.:

A61K 31/166 (2006.01)

A61K 31/606 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 1/06 (2006.01)

A61P 1/12 (2006.01)

A61P 1/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2005** **E 11000447 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016** **EP 2361620**

54 Título: **Uso de aminosalicilatos en el síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea**

30 Prioridad:

06.02.2004 AU 2004900563

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

24.05.2016

73 Titular/es:

**PHARMATEL (R&D) PTY LIMITED AS TRUSTEE
FOR THE PHARMATEL (R & D) TRUST (100.0%)
Unit 6, 6-18 Bridge Road
Hornsby, NSW 2077, AU**

72 Inventor/es:

SHORTIS, NICOLAS PETER

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 571 252 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

Uso de aminosalicilatos en el síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea

5 Campo técnico

Esta invención se relaciona con el uso de balsalazida o una sal de esta y rifaximina para la fabricación de un medicamento para inhibir los síntomas de la diarrea en pacientes con Síndrome de Intestino Irritable (SII) con predominio de diarrea.

10

Antecedentes de la invención

El SII con predominio de diarrea se conoce por ser una afección cuyas causas no son evidentes. En particular, se conoce que el síndrome de intestino irritable que se define como una enfermedad intestinal no inflamatoria no es causado por ninguna infección detectable provocada por un organismo u organismos patógenos.

15

Por lo tanto, el síndrome de intestino irritable no es una forma de enfermedad inflamatoria intestinal. Las enfermedades inflamatorias intestinales se caracterizan por inflamación bajo examen histológico e inflamación observada por colonoscopia mientras que el síndrome de intestino irritable no muestra evidencia de inflamación en la colonoscopia y la histología no muestra un incremento de las células inflamatorias. Por lo tanto, el síndrome de intestino irritable se conoce como un trastorno intestinal "inespecífico" debido a que no existe un criterio diagnóstico específico tal como la histología o un análisis de sangre que pueda diagnosticarlo. El síndrome de intestino irritable sólo se diagnostica cuando se excluye la presencia de otras enfermedades o trastornos "específicos" tales como Salmonella, gastroenteritis, gastroenteritis por Campylobacter, infección por Clostridium difficile, giardiasis, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. El síndrome de intestino irritable puede distinguirse de las enfermedades intestinales inflamatorias e infecciosas tales como la colitis o la enfermedad de Crohn en base al cultivo o la histología y en las apariencias endoscópicas.

20

25

Por lo tanto, el síndrome de intestino irritable es un conjunto de síntomas tales como hinchazón, diarrea, cólicos, flatulencia, o estreñimiento donde no existe una prueba diagnóstica específica que lo convierta en un trastorno intestinal específico. Por lo tanto, el síndrome de intestino irritable puede diagnosticarse por exclusión de otros trastornos intestinales específicos. Otro ejemplo de un trastorno gastrointestinal inespecífico es la dispepsia no ulcerosa.

30

En el hombre, el intestino grueso y en menor medida el intestino delgado, contienen grandes concentraciones de varias bacterias entéricas. Generalmente, los pacientes no tienen dolor, cólicos, diarrea o estreñimiento si los contenidos bacterianos no se encuentran infectados con cepas patógenas que puedan colonizar el intestino y permanecer allí por períodos de tiempo prolongados. Sin embargo, las infecciones agudas y algunas infecciones crónicas de la flora intestinal pueden causar cambios inflamatorios en la mucosa. Cuando la inflamación es visible esta afección se conoce como Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), la cual puede ser transitoria o a largo plazo - por ejemplo, 'colitis ulcerosa'. En algunas formas de EII la inflamación visible está ausente y sólo puede detectarse mediante la toma de una biopsia y la búsqueda de cambios histológicos de inflamación. En este caso el patólogo denomina a la EII como una "colitis microscópica".

35

40

Cuando no existen anomalías colonoscópicas o histológicas visibles en el colon y cuando los análisis de las heces son negativos para cualquier infección conocida y, sin embargo, el paciente se queja de síntomas atribuibles al colon, tales como urgencia, diarrea, flatulencia, cólicos - puede hacerse el diagnóstico del síndrome de intestino irritable. Entre 5 % y 25 % de la población occidental en diferentes grupos de edades pueden padecer este trastorno que puede denominarse, además, colon espástico, neurosis colónica inestable, colitis espástica o colitis mucosa. En un caso clásico existe una tríada de síntomas que incluyen dolor en el abdomen bajo que se alivia mediante defecación, alternancia de estreñimiento/diarrea y la evacuación de heces de pequeño calibre. En algunos pacientes puede producirse diarrea acuosa acompañante con o sin dolor. La distensión, la flatulencia, la ventosidad y en ocasiones náuseas y dolores de cabeza también pueden ser síntomas sistémicos acompañantes. En ocasiones, la diarrea se alterna con el estreñimiento.

50

55

La patogénesis del SII no está clara. Las alteraciones emocionales, la deficiencia de fibra, el abuso de laxantes y la intolerancia a los alimentos son algunos de los agentes etiológicos implicados pero ninguno de ellos ha sido probado ni bien demostrado. Por lo tanto, no existe evidencia de una causa infecciosa o autoinmune. Los tratamientos convencionales para el SII no han sido satisfactorios según lo demuestra el gran número de terapias que ocasionalmente se han recomendado o ensayado. Estos han incluido psicoterapia, regímenes dietéticos, agentes antiespasmódicos, anticolinérgicos, antidepresivos, agentes de carga, varios antagonistas de receptores, carminativos, opiáceos, y tranquilizantes - todos sin éxito sustancial. De hecho, no existe evidencia de que la cura sea posible. Sin embargo, el SII es una de las enfermedades gastrointestinales más comunes y aunque no supone una amenaza para la vida, causa gran angustia especialmente a aquellos severamente afectados, y puede conllevar a un sentimiento de frustración e impotencia, que dura generalmente toda la vida. En particular, el SII con predominio de diarrea puede causar incontinencia en algunos pacientes y, por ejemplo, la incapacidad de estar

60

65

seguro de llegar al trabajo lo que causa que algunas personas conduzcan de baño en baño en su camino al trabajo. En algunos pacientes la urgencia es tan severa que sólo pueden contener sus deposiciones durante algunos segundos.

5 Un tratamiento propuesto para el tratamiento del SII y para otras enfermedades intestinales es el uso de ciertas clases de ácidos aminosalicílicos. Por ejemplo, en la patente de Estados Unidos núm. US 5.519.014, Borody describe el uso de ácidos 5-aminosalicílicos (compuestos 5-ASA) para el tratamiento del SII. Asimismo, Lin et al (patente de los Estados Unidos núm. 6.326.364) enseña que los compuestos 5-ASA pueden inhibir clostridium (un patógeno).

10 Aunque los métodos de la técnica anterior se dirigen de alguna manera al tratamiento del SII, existe una necesidad de otros regímenes de tratamiento y en particular de regímenes de tratamiento para los trastornos intestinales inespecíficos que no pueden tratarse eficazmente por los métodos de la técnica anterior.

15 Objeto de la invención

Es un objeto de la presente invención, al menos en las realizaciones preferidas, superar o mejorar sustancialmente al menos una de las desventajas anteriores o proporcionar al menos una alternativa adecuada.

20 Breve descripción de la invención

De acuerdo con un primer aspecto, la invención proporciona una combinación que comprende balsalazida o una sal de esta y rifaximina, o una composición farmacéutica que comprende balsalazida o una sal de esta y rifaximina junto con un portador adecuado, para uso en la inhibición de los síntomas de la diarrea en pacientes con SII con predominio de diarrea.

De acuerdo con un segundo aspecto, la invención proporciona el uso de balsalazida o una sal de esta y rifaximina para la fabricación de un medicamento para inhibir los síntomas de la diarrea en pacientes con SII con predominio de diarrea.

De acuerdo con un tercer aspecto, la invención proporciona el uso de balsalazida o una sal de esta para la fabricación de un medicamento para la administración con rifaximina para inhibir los síntomas de la diarrea en pacientes con SII con predominio de diarrea.

De acuerdo con un quinto aspecto, se proporciona balsalazida o una sal de esta junto con rifaximina o una composición que comprende balsalazida o una sal de esta junto con rifaximina y un portador adecuado cuando se usa para inhibir los síntomas de la diarrea en pacientes con SII con predominio de diarrea.

Definiciones

Las siguientes definiciones son definiciones generales y de ninguna manera limitarán el alcance de la presente invención sólo a esos términos, sino que se presentan para proporcionar una mejor comprensión de la siguiente descripción.

A menos que el contexto lo requiera de cualquier otra manera o indique específicamente lo contrario, los enteros, las etapas, o los elementos de la invención mencionados en la presente descripción como enteros, etapas o elementos singulares abarcan claramente las formas singulares y plurales de los enteros, las etapas o los elementos mencionados.

A lo largo de esta descripción, a menos que el contexto lo requiera de cualquier otra manera, la palabra "comprender" o variaciones tales como "comprende" o "que comprende", se entenderá que implica la inclusión de una etapa o elemento o entero o un grupo de etapas o elementos o enteros declarados pero no la exclusión de cualquier otra etapa o elemento o entero o grupo de elementos o enteros. Por lo tanto, en el contexto de esta descripción, el término "que comprende" significa "que incluye principalmente, pero no necesariamente exclusivamente".

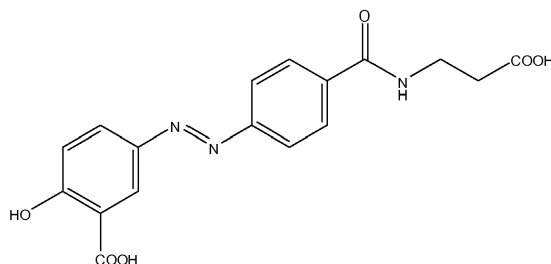
Los expertos en la técnica apreciarán que la invención descrita en la presente descripción es susceptible a variaciones y modificaciones distintas a las descritas específicamente. Debe entenderse que la invención incluye todas estas variaciones y modificaciones. La invención incluye, además, todas las etapas, características, composiciones y compuestos mencionados a o indicados en esta descripción, individualmente o colectivamente, y cualquiera y todas las combinaciones o cualquiera de dos o más de dichas etapas o características.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Se proporciona una combinación que comprende balsalazida o una sal de esta y rifaximina, o una composición

farmacéutica que comprende balsalazida o una sal de esta y rifaximina junto con un portador adecuado, para uso en la inhibición de los síntomas de la diarrea en pacientes con SII con predominio de diarrea.

El paciente puede ser un mamífero incluyendo un ser humano. La balsalazida corresponde a la fórmula



y es ácido 5[(1*E*)-[[(2-carboxietil)amino]carbonil]fenil]azo]-2-hidroxibenzoico.

La presente invención surgió a partir del descubrimiento por los inventores de que el tratamiento de pacientes con trastornos intestinales no infecciosos con compuestos 5ASA tales como mesalazina y olsalazina o con compuestos 4ASA tales como ácido 4-aminosalicílico, ya sea solos o en combinación con compuestos 5ASA, si bien es capaz de suprimir los síntomas en la mayoría de los pacientes con síntomas de SII con predominio de diarrea puede ser aún más eficaz cuando se administra balsalazida en combinación. La balsalazida es mejor que la mesalazina (5-ASA) en el control y puede inhibir aún más potentemente los síntomas de las afecciones que se enumeran más adelante. Esto es inesperado. La balsalazida (ácido 5-[(1*E*)-[[(2-carboxietil)amino]carbonil]fenil]azo]-2-hidroxibenzoico) y su sal sódica, peso molecular 437,32 (fórmula $C_{17}H_{13}N_3O_6Na_2 \cdot 2H_2O$), se compone de ácido 5-aminosalicílico unido a una cadena inusualmente larga, 4-amino benzoil-β-alanina (4-ABA). Por lo tanto, es una molécula mucho más grande y no pertenece a la misma forma molecular que la mesalazina o la olsalazina. Los inventores notaron que la balsalazida puede inhibir sustancialmente los síntomas de la diarrea en pacientes con SII con predominio de diarrea. Se considera que esto se debe en gran medida a las propiedades de la cadena lateral (4-ABA) como 'portador inactivo' único. Cabe destacar que la cadena lateral junto con el 5-ASA potencia la inhibición de la producción de gases, cólicos, secreción de líquido, y producción de moco. Al parecer, la cadena lateral grande separada del componente salicilato es eficaz en el tratamiento de la diarrea. Además, en un subgrupo de pacientes el componente estreñimiento del SII puede responder al mismo tratamiento.

Aunque se conoce que la balsalazida es un análogo del ácido 5-aminosalicílico, si bien no se desea estar ligados a ninguna teoría, en el presente método parece que el grupo 5-ASA no es el que funciona en el control de la diarrea sino que la cadena lateral grande 4-ABA parece ser el componente activo. Otros compuestos 5-ASA o 4-ASA modificados para incluir la cadena lateral 4-ABA también pueden ser eficaces en los métodos descritos en la presente descripción. Los compuestos pueden ser útiles además para tratar otros trastornos inespecíficos tales como la dispepsia no ulcerosa.

Por lo tanto, la invención proporciona un método para inhibir los síntomas de la diarrea en pacientes con SII con predominio de diarrea que comprende una etapa de dosificar a un paciente que lo padece con balsalazida o una sal de esta y rifaximina. Otros trastornos intestinales inespecíficos incluyen cualquier trastorno diagnosticado por exclusión de otros trastornos intestinales específicos tales como dispepsia no ulcerosa, síndrome de intestino irritable del tipo mixto con alternancia de diarrea y estreñimiento, síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento, estreñimiento o hinchazón. Las enfermedades intestinales no inflamatorias incluyen diverticulosis o diverticulitis.

Se describe, además, un método para el tratamiento o profilaxis de una o más de las enfermedades intestinales no inflamatorias, diverticulosis, diverticulitis, síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea, síndrome de intestino irritable, hinchazón, diarrea, cólicos, dolor, dolor en el abdomen bajo, distensión, ventosidad, flatulencia, producción de gases, secreción de líquido, producción de moco, estreñimiento, urgencia, dispepsia no ulcerosa, colon espástico, neurosis colónica inestable, colitis espástica, colitis mucosa, alternancia de estreñimiento/diarrea, incontinencia, síndrome de intestino irritable del tipo mixto con alternancia de diarrea y estreñimiento o SII con predominio de estreñimiento.

Se proporciona, además, balsalazida o una sal de esta y rifaximina para uso en la inhibición de los síntomas de la diarrea en pacientes con SII con predominio de diarrea.

De acuerdo con una realización o descripción se proporciona, además, el uso de balsalazida o una sal de esta en la fabricación de un medicamento con dicha balsalazida, o una sal de esta como el producto de base con o sin agentes

activos e inactivos acompañantes de apoyo o de combinación. Los agentes activos e inactivos de apoyo o de combinación pueden administrarse junto con balsalazida. Dicha administración puede ser o no una administración concomitante. Por ejemplo, los agentes activos pueden administrarse como una sola composición combinada o pueden administrarse como entidades separadas de manera que tengan perfiles terapéuticos superpuestos. Cuando se administran como entidades separadas, los agentes activos pueden administrarse en cualquier orden según lo determine el médico a cargo.

Los agentes de apoyo o de combinación pueden contener, entre otros, compuestos 5-ASA o 4-ASA distintos, tales como mesalazina (ácido 5-aminosalicílico), olsalazina, sulfasalazina, ipsalazida, benzalazina, ácido para-aminosalicílico (ácido 4-aminosalicílico) y sales farmacéuticamente aceptables de estos. Una combinación de balsalazida y olsalazina, por ejemplo, juntas en una sola cápsula o administradas por separado, puede usarse para tratar tanto el SII con predominio de diarrea como de estreñimiento ya que la olsalazina secreta agua en el intestino. La mesalazina junto con la balsalazida también puede combinarse para el SII con predominio de diarrea. Dicha combinación es sinérgica con amplificación de las actividades individuales combinadas. Respecto a esto, parece que la cadena lateral de la balsalazida puede tener actividad antimicrobiana. Cuando se combina con mesalazina, que tiene actividad específica contra *Clostridium difficile* en pacientes con SII/diarrea que tienen infecciones mixtas, la balsalazida y la mesalazina proporcionan una combinación sinérgica en el control de la diarrea.

Otros ingredientes de apoyo o de combinación incluyen anticolinérgicos, probióticos (p. ej., lactobacilos, bifidobacterias, clostridium tales como *Clostridium butyricum*, bacteroides, *E. coli* y otros), antibióticos aceptables (p. ej., rifamicinas tales como rifabutina, rifampicina, rifalazil, rifaximina y otras; neomicina, vancomicina, tetraciclinas), medicamentos antiespasmódicos (p. ej., dicyclomina), así como varios excipientes.

El medicamento/composición para usar en la invención puede prepararse por medios conocidos en la técnica para la preparación de composiciones farmacéuticas que incluyen combinación, trituración, homogeneización, suspensión, disolución, emulsión, dispersión y, cuando sea adecuado, la mezcla de la balsalazida y cuando estén presentes otros derivados de ácido aminosalicílico, opcionalmente junto con uno o más excipientes, diluyentes, vehículos y adyuvantes seleccionados y opcionalmente junto con uno o más ingredientes de apoyo de la combinación.

El medicamento/composición de la invención puede estar en forma de una tableta, pastilla, píldora, trocisco, cápsula, cápsula de gel blando, bolsita u otro vehículo, elixir, polvo, que incluye polvo liofilizado, solución, gránulo, suspensión, emulsión, jarabe o tintura incluyendo cualquier forma adecuada para la preparación como un enema rectal. Pueden prepararse, además, formas de liberación lenta, o de liberación retardada, por ejemplo, en forma de partículas recubiertas, tabletas de múltiples capas o microgránulos. La composición puede presentarse también en un envase tipo blíster que mejora el cumplimiento del tratamiento.

Las formas sólidas para la administración por vía oral pueden contener aglutinantes, edulcorantes, agentes desintegrantes, diluyentes, saborizantes, agentes de recubrimiento, conservantes, lubricantes y/o agentes de retardo del tiempo farmacéuticamente aceptables. Los aglutinantes adecuados incluyen goma de acacia, gelatina, almidón de maíz, goma de tragacanto, alginato sódico, carboximetilcelulosa o polietilenglicol. Los edulcorantes adecuados incluyen sacarosa, lactosa, glucosa, aspartamo o sacarina. Los agentes desintegrantes adecuados incluyen almidón de maíz, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma de xantano, bentonita, ácido algínico o agar. Los diluyentes adecuados incluyen lactosa, sorbitol, manitol, dextrosa, caolín, celulosa, carbonato cálcico, silicato cálcico o fosfato dicálcico. Los agentes saborizantes adecuados incluyen aceite de menta piperita, aceite de gualteria, saborizante de cereza, naranja o frambuesa. Los agentes de recubrimiento adecuados incluyen polímeros o copolímeros de ácido acrílico y/o ácido metacrílico y/o sus ésteres, ceras, alcoholes grasos, zeína, goma laca o gluten. Los conservantes adecuados incluyen benzoato sódico, vitamina E, alfa-tocoferol, ácido ascórbico, metilparabeno, propilparabeno o bisulfito sódico. Los lubricantes adecuados incluyen estearato magnésico, ácido esteárico, oleato sódico, cloruro sódico o talco. Los agentes de retardo del tiempo adecuados incluyen monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Para la administración como una tableta o cápsula, la balsalazida puede combinarse en forma de polvo o gránulos, por ejemplo, por compresión en una tableta o como relleno para una cápsula. Alternativamente, la balsalazida puede proporcionarse en forma de una tableta/cápsula que contiene balsalazida en una forma microencapsulada.

Las formas líquidas para la administración por vía oral pueden contener, además de los agentes anteriores, un portador líquido. Los portadores líquidos adecuados incluyen agua, aceites tales como aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceite de maní, aceite de coco, parafina líquida, etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, etanol, propanol, isopropanol, glicerol, alcoholes grasos, triglicéridos o mezclas de estos.

Las suspensiones para la administración por vía oral pueden incluir, además, agentes dispersantes y/o agentes de suspensión. Los agentes de suspensión adecuados incluyen carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, alginato sódico o alcohol cetílico. Los agentes dispersantes adecuados incluyen lecitina, ésteres de polioxietileno de ácidos grasos tales como ácido esteárico, mono- o di-oleato, -estearato o -laurato de polioxietileno sorbitol, mono- o di-oleato, -estearato o -laurato de polioxietileno sorbitán y similares.

Las emulsiones para la administración por vía oral pueden incluir, además, uno o más agentes emulsionantes. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen agentes dispersantes como se ejemplificó anteriormente o gomas naturales tales como goma de acacia o goma de tragacanto.

Típicamente se usará la sal disódica de balsalazida. Sin embargo, puede usarse cualquier otra sal o derivado o profármaco. En consecuencia, cuando en la presente descripción se hace referencia a la balsalazida, igualmente se hace referencia a una sal de esta.

El ingrediente activo puede incorporarse con el(los) excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s) en cualquier forma adecuada, que incluye pero sin limitarse a tabletas, pastillas, píldoras, trociscos, cápsulas, cápsulas de gel blando o como polvo en bolsitas. Puede presentarse, además, como medicación granulada en volúmenes más grandes en bolsitas. Las cápsulas, tabletas o bolsitas pueden tomarse una o más veces al día en dosis de balsalazida en el intervalo de 100 mg a 30 gramos al día, por ejemplo, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg, 1000 mg, 2 g, 3 g, 4 g, 5 g, 6 g, 7 g, 8 g, 9 g, 10 g, 11 g, 12 g, 13 g, 14 g, 15 g, 16 g, 17 g, 18 g, 19 g, 20 g, 21 g, 22 g, 23 g, 24 g, 25 g, 26 g, 27 g, 28 g, 29 g o 30 g al día o cualquier cantidad seleccionada dentro de este intervalo. Los agentes pueden tener un recubrimiento entérico, y pueden tomar la forma de un formato de liberación lenta para llegar al intestino superior y al inferior. En una realización, la balsalazida se presenta en una forma que facilita su liberación en el intestino delgado distal. Por ejemplo, en una composición de la invención, la balsalazida puede proporcionarse con un recubrimiento entérico o proporcionarse en una cápsula de liberación con recubrimiento entérico, o pueden incluirse partículas microencapsuladas con recubrimiento entérico dentro de una cápsula de un ácido aminosalicílico de liberación distal, por ejemplo, olsalazina. Los materiales adecuados para el recubrimiento entérico se conocen en la técnica e incluyen varias resinas sintéticas que tienen grupos carboxilo, salicilato de fenilo, y goma laca. Los ejemplos de dichos materiales de recubrimiento entérico son copolímeros de ácido polimetacrílico y ácido metacrílico tales como copolímeros de ácido metacrílico y éster de ácido acrílico; ésteres de celulosa modificada tales como ftalato de hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de etilcelulosa, ftalato de metilcelulosa y mezclas de estos, acetato ftalato de celulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de etilcelulosa, succinato de metilcelulosa y mezclas de estos, trimelitato de acetato de celulosa, ftalatos de éter de celulosa; y ftalato, succinato o trimelitato de acetato de polivinilo. En una realización, el recubrimiento entérico es el Opadry OY-P 22920, disponible de Colorcon, 415 Moyer Blvd, West Point, Pa. 19486, Estados Unidos de América. Las composiciones formadoras de películas entéricas se describen, por ejemplo, en las patentes de los Estados Unidos núms. 4.556.552 y 4.704.295, cuyas descripciones se incorporan en la presente descripción como referencia.

Generalmente para la terapia a largo plazo la dosificación puede comenzar típicamente a un nivel más bajo, tal como diariamente y aumentarse hasta la cantidad total deseada durante varias semanas, tal como dos o tres veces al día si es necesario. En una realización, la invención se extiende, además, a envases múltiples de dosis individuales a tomar en secuencia para proporcionar dicho aumento gradual. Por lo tanto, la balsalazida puede tomarse una, dos, tres veces al día o con mayor frecuencia. En una realización, la balsalazida se administra dos veces al día. La administración puede ser durante un período de 1 a 60 días o más, incluyendo indefinidamente durante la vida del paciente. Por ejemplo, la balsalazida puede administrarse durante 1, 2, 3, 4, 5, 6 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 1 mes, 2 meses o más. Después de lograr el alivio de los síntomas, la administración de balsalazida puede detenerse, disminuirse, o continuarse por un período indefinido que incluye, por ejemplo, la reducción a dosis de mantenimiento inferiores.

Puede usarse cualquier dosificación y método de administración adecuados, según lo determine el médico a cargo. Típicamente esto puede ser por vía oral o como un enema rectal. En una realización, el medicamento/composición puede administrarse por vía oral generalmente a una dosis de aproximadamente 3 gramos de balsalazida al día, esta dosis es la dosis ideal. En otra realización para uso clínico, puede usarse una dosis de balsalazida de entre aproximadamente 1 gramo y 4 gramos en pacientes como una dosificación de dos veces al día o de tres veces al día.

Con lo anterior se apreciará que se ha descubierto un nuevo uso para la balsalazida de la cual anteriormente no se había descrito este efecto, y que las acciones de la balsalazida pueden potenciarse aún más, incluso sinérgicamente, mediante la adición de otros agentes.

EJEMPLOS

La presente invención está soportada por los siguientes ejemplos, sin embargo éstos no son parte de la invención.

Ejemplo 1:

Una mujer de 34 años de edad se presentó con una historia de 7 años de empeoramiento de diarrea (acuosa 6-12/día), urgencia, cólicos, dolor en el abdomen bajo y en ocasiones incontinencia fecal. No había una enfermedad precedente clara ni uso de antibióticos. Se sometió a numerosas investigaciones, que comenzaron con cultivos de heces, análisis de sangre, exámenes por ultrasonido y exploraciones de TC ordenados por médicos generales. Con

el paso del tiempo se dio cuenta que algunos alimentos causaban el empeoramiento de los síntomas, y un naturópata le dijo que padecía de una 'alergia a los alimentos'. La paciente restringió su dieta y esto le proporcionó algún beneficio en la reducción de los síntomas pero dio lugar a una pérdida de peso progresiva. Consultó a un gastroenterólogo y se sometió a biopsia endoscópica del intestino delgado - en la que se excluyó histológicamente la enfermedad celíaca - y colonoscopia con biopsia y cultivos de heces adicionales. Como las pruebas no brindaron un diagnóstico, se le dijo que tenía SII severo, con predominio de diarrea. Continuó con la dieta restringida, y se remitió a asesoramiento e hipnoterapia. Durante los siguientes 6-12 meses perdió peso progresivamente con sólo un modesto control de sus síntomas por la dieta. A las 2 semanas de comenzar a aumentar las dosis de balsalazida de 1,5 gramos a 3 gramos al día, las heces se formaron progresivamente, con reducción de la frecuencia a 1-2 heces formadas al día. El dolor se eliminó completamente, la urgencia desapareció y ella amplió su dieta. A las 6 semanas de tratamiento recuperó 7 kg de peso. Continúa prácticamente completamente libre de síntomas con balsalazida a las 26 semanas.

Ejemplo 2

Una mujer de 67 años de edad se quejaba de más de 20 años de diarrea con estreñimiento intercalado, hinchazón abdominal, dolores, flatulencia, y náuseas con reflujo ácido. Se había sometido a varias investigaciones médicas completas que incluyeron análisis de heces, análisis de sangre, imágenes de rayos X y exámenes colonoscópicos, con resultados negativos aparte de la presencia de diverticulosis. Diagnosticada con SII crónico intentó aumentar la ingesta de fibra, controlar el estrés, y cambiar su dieta, pero todo fue en vano. Al comenzar con balsalazida a 1,5 g/día y elevar la dosis hasta 4,5 g/d su diarrea, dolores, flatulencia y náuseas disminuyeron. A la dosis más alta el estreñimiento también desapareció. Las mejorías se mantuvieron a las 26 semanas.

Ejemplo 3

Un hombre de 28 años de edad se remitió debido a síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea de larga data. Esta se describió como una "papilla" y algunas veces acuosa o explosiva y asociada con dolor abdominal por cólicos que se reflejaban en su espalda. No había hinchazón pero sí una flatulencia acentuada, sin náuseas y un poco de reflujo ácido. Anteriormente, el hombre se había investigado extensamente con pruebas tales como análisis de heces y exámenes colonoscópicos sin descubrir la causa de sus síntomas. Después de probar un número de terapias estándar el hombre se presentó para investigaciones adicionales. Debido a que existía un ensayo en curso con pacientes con SII con predominio de diarrea, el paciente masculino comenzó con un producto de ensayo (gránulos orales Salofalk™, 1 gramo, dos veces al día). Salofalk™ es una forma particular de ácido 5 aminosalicílico (mesalazina) que se descubrió que es útil en pacientes con la afección. Sin embargo, los síntomas continuaron. Incluso después de elevar la dosis progresivamente hasta 2 gramos dos veces al día, y después hasta 3 gramos dos veces al día, los síntomas todavía continuaron, aunque con una ligera reducción en su severidad. El paciente masculino no estaba dispuesto a pasar a una dosis más alta (además, dicha dosis no se usa clínicamente).

Al paciente masculino se le ofreció el tratamiento con balsalazida de acuerdo con la presente invención. La balsalazida no estuvo disponible de inmediato y después de varias semanas, los síntomas del paciente retornaron a un nivel severo. La balsalazida se comenzó a una dosis de 750 mg dos veces al día y se aumentó lentamente hasta 1,5 gramos dos veces al día. La mejoría de los síntomas fue drástica y superó ampliamente la ligera mejoría lograda con las dosis más altas de gránulos Salofalk™. Para intentar controlar completamente los síntomas del hombre, el paciente se trató con una dosis de 3 gramos de balsalazida dos veces al día (equivalente gramo a Salofalk™). Los síntomas del paciente desaparecieron en gran parte. El paciente tenía dos heces formadas al día sin ninguna urgencia o flatulencia y fue capaz de comer alimentos que anteriormente no habría considerado ingerir. Las mejorías se mantuvieron a los cuatro meses de seguimiento.

Este ejemplo muestra clínicamente la diferencia entre el uso de mesalazina estándar y el uso de balsalazida de acuerdo con la invención en el SII con predominio de diarrea.

Aplicabilidad Industrial

La presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende una combinación de balsalazida o una sal de esta y rifaximina junto con un portador adecuado, para uso en la inhibición de los síntomas de la diarrea en pacientes con SII con predominio de diarrea.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una combinación de balsalazida o una sal de esta y rifaximina junto con un portador adecuado, para uso en la inhibición de los síntomas de la diarrea en pacientes con SII con predominio de diarrea.
2. Uso de balsalazida o una sal de esta y rifaximina para la fabricación de un medicamento para inhibir los síntomas de la diarrea en pacientes con SII con predominio de diarrea.
3. Uso de balsalazida o una sal de esta para la fabricación de un medicamento para la administración con rifaximina en la inhibición de los síntomas de la diarrea en pacientes con SII con predominio de diarrea.