



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 319 655**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/7016 (2006.01)

A61K 31/717 (2006.01)

A61K 31/77 (2006.01)

A61K 31/78 (2006.01)

A61K 36/00 (2006.01)

A61K 33/06 (2006.01)

A61P 1/10 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04756926 .4**

(96) Fecha de presentación : **09.07.2004**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1663257**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **07.06.2006**

(54) Título: **Uso de laxantes para tratar el síndrome del intestino irritable.**

(30) Prioridad: **09.07.2003 US 485797 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.05.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.05.2009

(73) Titular/es: **BRAINTREE LABORATORIES, Inc.**
60 Columbian Street
Braintree, Massachusetts 02185, US

(72) Inventor/es: **Pelham, Russell, W.;**
Cleveland, Mark, VB y
Dipalma, Jack, A.

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 319 655 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 laxantes para tratar el síndrome del intestino irritable.

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

Esta invención se refiere generalmente a la gastroenterología y la medicina. Más particularmente, la invención se refiere al tratamiento terapéutico de síndrome del intestino irritable, además de a un tratamiento paliativo para reducir la frecuencia o gravedad de aparición de los síntomas del síndrome del intestino irritable.

Resumen de la técnica relacionada

El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno común de los intestinos que conduce a dolor de tipo cólico, flatulencia, meteorismo y cambios en los hábitos intestinales. Algunas personas con SII tienen estreñimiento (es decir, defecaciones difíciles o poco frecuentes); otras tienen diarrea (es decir, frecuentes heces sueltas, frecuentemente con una necesidad urgente de defecar); y algunas personas padecen ambas, alternando entre estreñimiento y diarrea. El SII afecta a entre 25 y 55 millones de personas en los Estados Unidos y es motivo de 2,5 a 3,5 millones de visitas anuales a los médicos. La prevalencia de síntomas está dividida aproximadamente igual entre los tres grupos de SII. El tipo y la gravedad de los síntomas asociados a SII varían ampliamente. Más del 40% de los pacientes con SII tienen síntomas tan graves que tienen que tomarse tiempo libre del trabajo, reducir su vida social, evitar el acto sexual, cancelar citas, dejar de viajar, tomar medicación e incluso permanecer encerrados en su casa por miedo a situaciones embarazosas. El coste de asistencia sanitaria estimado de SII en los Estados Unidos es de 8 billones de dólares por año (Talley y col., *Gastroenterol.*, 109, 1736, (1995)).

El algoritmo diagnóstico para evaluar un paciente con SII sigue normalmente los criterios “Roma II” (Rome II. *The Functional Gastrointestinal Disorders. Diagnosis, Pathophysiology and Treatment: A Multinational Consensus*, Drossman y col., 2ª ed. USA: Degnon Associates, pág. 360 (2000)). Los criterios diagnósticos de ROMA II para SII son la presencia durante al menos 12 semanas, que no necesitan ser consecutivas, en los 12 meses anteriores de molestias o dolor abdominal que tienen al menos dos de las tres siguientes características: 1) se alivian con la defecación; 2) aparición asociada a un cambio en la frecuencia de las heces; y/o 3) aparición asociada a un cambio en la forma (aspecto) de las heces. Además de estos criterios, ROMA II reconoce síntomas de apoyo de SII: 1) menos de tres defecaciones por semana; 2) más de tres defecaciones por día; 3) heces duras o grumosas; 4) heces sueltas (blandas) o acuosas; 5) esfuerzo durante una defecación; 6) tenesmo rectal (se tiene prisa por defecar); 7) sensación de defecación incompleta; 8) paso de moco (material blanco) durante una defecación; y/o 9) hinchazón, meteorismo o distensión abdominal.

Los pacientes con SII pueden dividirse en aquellos que padecen SII con diarrea predominante, aquellos que padecen SII con estreñimiento predominante y aquellos que alternan entre estos dos grupos. Los músculos en el intestino se contraen normalmente unas cuantas veces cada día, moviendo las heces a lo largo del intestino, mientras que los fluidos y los nutrientes son reabsorbidos a una velocidad apropiada, dando como resultado en último lugar una defecación. La motilidad normal se logra por estas contracciones involuntarias regulares del colon considerándose normales seis a ocho contracciones. Sin embargo, una persona con SII con estreñimiento predominante puede tener sólo una o dos contracciones por día, dando como resultado heces grumosas duras debido a una elevada reabsorción de agua. Los pacientes con SII con diarrea predominante tienen nada menos que 25 contracciones por día, dando como resultado heces acuosas sueltas debido a una disminución de la reabsorción de agua.

Sin estar ligado a ninguna teoría particular, se cree que en una persona con SII los músculos del intestino son excepcionalmente sensibles a estímulos o “desencadenantes” que afectan adicionalmente el número de contracciones por día (Camilleri y col., *Aliment Pharmacol. Ther.*, 16, 1407-1430, (2002)). Aunque los alimentos o el estrés no afectarían normalmente a aquellos que no padecen SII, estos desencadenantes pueden provocar una fuerte respuesta intestinal en una persona que padece SII. Por ejemplo, una persona que no tiene SII puede comer una ensalada o beber café sin dificultad, mientras que una persona con SII presenta síntomas tales como dolor, meteorismo y diarrea con el consumo de tales alimentos. Muchas personas con SII refieren que los síntomas se producen frecuentemente poco después de, o incluso durante las comidas. No todas las personas con SII responden sintomáticamente a los mismos estímulos. La diversidad de desencadenantes es única para cada individuo, aunque hay muchos elementos comunes entre la mayoría de las personas con SII. Los síntomas también pueden ser intermitentes, y los síntomas asociados a una comida o estado emocional dado pueden cambiar con el tiempo.

Los tratamientos para SII hasta la fecha incluyen cambios alimenticios y del estilo de vida, reducción del estrés y medicaciones. El tratamiento de SII es frecuentemente una cuestión especial ya que cada paciente hace frente por sí mismo a los síntomas y aprende a cómo evitar ataques. Ninguna de estas pautas de tratamiento ha proporcionado beneficios duraderos a los pacientes. Las medicaciones prescritas para SII incluyen anticolinérgicos, antiespasmódicos, antidiarreicos y antidepresivos. A los pacientes se les aconseja frecuentemente reducir la exposición a alimentos que han desencadenado síntomas en el pasado y reducir el estrés. A los pacientes también se les ha aconsejado aumentar el consumo de fibra vegetal, aunque simultáneamente se les puede aconsejar que eviten usar laxantes, que frecuentemente contienen fibra. Más específicamente, los médicos recomiendan frecuentemente que un paciente consuma

exactamente la fibra suficiente para mantener heces blandas que se eliminan fácilmente. Por supuesto, esto es un equilibrio difícil de lograr cuando se come una dieta variada. Adicionalmente, las dietas ricas en fibra pueden producir gas y meteorismo, que por sí mismos son síntomas de SII y pueden agravar los síntomas de SII. Por tanto, el manejo de SII ha implicado valorar cuidadosamente el uso de laxantes de fibra para equilibrar la función del colon en el intervalo entre el estreñimiento y la diarrea. Este control es imperfecto en el mejor de los casos, y variar la dosis y la frecuencia de uso de laxantes de fibra normalmente da como resultado que un paciente oscile entre el estreñimiento y la diarrea, mientras que soporta gas, meteorismo o dolor abdominal. De hecho, la opinión médica actual es que la fibra no tiene beneficio (Evidence-Based Position Statement on the Management of Irritable Bowel Syndrome in North America, Am. J. Gastroenterol., 97, S1-S5, (2002); Brandt y col. Systematic Review on the Management of Irritable Bowel Syndrome in North America, Am. J. Gastroenterol., 97, S6-S26, (2002)).

Más recientemente, el Colegio Americano de Gastroenterología ha llegado a la conclusión de que dos medicamentos, alosetrón y tegaserod, tienen suficientes pruebas de su eficacia en el tratamiento de SII con diarrea predominante o SII con estreñimiento predominante, respectivamente. Sin embargo, el uso de alosetrón está gravemente limitado por su toxicidad y la eficacia de tegaserod es pequeña, por ejemplo, sólo aproximadamente uno de ocho pacientes tratados con tegaserod tuvo una mejoría significativa en los síntomas de SII en comparación con pacientes que usaban placebo (Evidence-Based Position Statement on the Management of Irritable Bowel Syndrome in North America, Am. J. Gastroenterol., 97, S1-S5, (2002)).

Por tanto, la Academia Americana de Médicos de Familia desaconseja el uso de primera línea de medicamentos para tratar SII y en su lugar recomienda comer una dieta sana, evitando alimentos que parecen hacer sentirse peor, y encontrando vías para tratar el estrés (Viera y col., American Family Physician 1867 (2002)). Por tanto, parece que, debido a que no hay un único tratamiento médico que mejore con toda seguridad y adecuadamente los síntomas de pacientes con o SII con diarrea predominante, SII con estreñimiento predominante, o pacientes que alternan entre estas dos formas, existe una necesidad médica de un tratamiento eficaz tal.

[El documento WO 97/03685 describe composiciones laxantes/antidiarreicas que comprenden un laxante osmótico (PEG) y una fibra].

Resumen de la invención

Se desvela el uso de una mezcla formulada con un laxante osmótico y fibra para la preparación de un medicamento para tratar síndrome del intestino irritable en mamíferos administrándose el medicamento en una cantidad terapéuticamente eficaz y pauta posológica a un paciente en necesidad de tal tratamiento.

Se ha descubierto que una formulación que comprende un laxante osmótico tal como, por ejemplo, polietilenglicol (PEG), con una fibra laxante proporciona alivio de SII mejorando simultáneamente tanto el estreñimiento como la diarrea. Aunque en el pasado se les ha advertido a los pacientes que eviten el uso prolongado de laxantes, los pacientes con SII con estreñimiento predominante requieren frecuentemente el uso de laxantes durante periodos de tiempo más largos a los recomendados.

En un aspecto, la invención proporciona el uso reivindicado para tratar SII que comprende administrar una pauta posológica terapéuticamente eficaz de una formulación que comprende un laxante osmótico y fibra a un paciente en necesidad de tal tratamiento. En algunas realizaciones, el laxante osmótico se selecciona del grupo que está constituido por sulfato de magnesio, hidróxido de magnesio, citrato de magnesio, fosfato de sodio, sulfato de sodio, tartrato de potasio y sodio, lactulosa, sorbitol, manitol, glicerina y polietilenglicol. En otras realizaciones, el laxante osmótico es un polietilenglicol. En algunas realizaciones, el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio en el intervalo entre aproximadamente 2.000 dalton ("D") y aproximadamente 10.000 D. En otra realización, el laxante osmótico es un polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio en el intervalo de entre aproximadamente 3.000 D y aproximadamente 4.000 D. En realizaciones particulares, el laxante osmótico es un polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 3.350 D. En otras realizaciones particulares, el laxante osmótico es un polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 4.000 D. En algunas realizaciones, la concentración del laxante osmótico oscila de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 99% en peso de la formulación total. En otras realizaciones, la formulación contiene de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 40% en peso de laxante osmótico. En realizaciones particulares, la cantidad de laxante osmótico en peso oscila de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 20%, o de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 15%.

En algunas realizaciones, la fibra se selecciona del grupo que está constituido por fibra de zaragatona, ispágula, poliacarbófilo de calcio, goma guar, celulosa, metilcelulosa y combinaciones de los mismos. En realizaciones particulares, la fibra se selecciona del grupo fibra de zaragatona y celulosa. En una realización, la fibra es zaragatona. En otra realización, la fibra es celulosa. En algunas realizaciones, la concentración de fibra oscila de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 99% en peso de la formulación total. En otras realizaciones, la formulación contiene de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 40% en peso de fibra. En realizaciones particulares, la cantidad de fibra en peso oscila de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 20%, o de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 15%.

En algunas realizaciones, el uso comprende la administración de una formulación en la que el laxante osmótico y la fibra están presentes en una relación entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 1:3 en peso. En ciertas realiza-

ES 2 319 655 T3

ciones, el procedimiento comprende la administración de una formulación en la que el laxante osmótico y la fibra están presentes en una relación de aproximadamente 1:1 en peso. En una realización particular, el procedimiento comprende la administración de una formulación que comprende aproximadamente 17 gramos de PEG 3350 y aproximadamente 3 gramos a aproximadamente 6 gramos de zaragatona. En otra realización particular, el procedimiento comprende la administración de una formulación que comprende aproximadamente 17 gramos de PEG 3350 y aproximadamente 15 gramos a aproximadamente 24 gramos de celulosa. En algunas realizaciones, el laxante osmótico y la fibra se administran por separado como formulaciones diferentes.

En algunas realizaciones, la formulación o formulaciones se administran por vía oral. En otras realizaciones la formulación o formulaciones se administra(n) por una sonda nasogástrica. En todavía otras realizaciones, la formulación o formulaciones se administra(n) una vez al día. En algunas realizaciones, la formulación o formulaciones se administra(n) al menos dos veces al día. En algunas realizaciones, la formulación o formulaciones se administra(n) hasta aproximadamente 12 semanas.

15 Descripción detallada

Se ha descubierto que la administración de un laxante osmótico y la fibra a un paciente trata eficazmente SII y alivia los síntomas asociados a SII. Una pauta posológica terapéuticamente eficaz incluye administrar el laxante osmótico y la fibra por separado o juntos en una cantidad y a una frecuencia y durante un periodo de tiempo suficiente para tratar síndrome del intestino irritable de forma que se reduzcan o eliminen los síntomas de SII.

Por tanto, la presente invención incluye, al menos en parte, el uso de un laxante osmótico y fibra para la preparación de un medicamento para tratar SII, administrándose el medicamento en una cantidad terapéuticamente eficaz a un paciente en necesidad del mismo. Como se usa en este documento, el término “síndrome del intestino irritable” o “SII” pretende englobar SII con diarrea predominante, SII con estreñimiento predominante, y la afección que alterna entre estas dos formas, a menos que se especifique como una de estas afecciones.

Como se usa en este documento, el término “terapéuticamente eficaz” cuando se usa a propósito del procedimiento proporcionado por la invención significa suficiente para reducir o eliminar los síntomas de síndrome del intestino irritable o para proporcionar alivio sintomático o paliativo al paciente.

Como se usa en este documento, el término “tratar” cuando se usa a propósito del uso proporcionado por la invención significa reducir o eliminar los síntomas de síndrome del intestino irritable o proporcionar alivio sintomático o paliativo al paciente mediante el uso de una formulación que comprende un laxante osmótico y fibra.

Laxantes osmóticos útiles incluyen, pero no se limitan a, iones débilmente absorbidos tales como sulfato de magnesio (por ejemplo, sal de Epsom, Humco Epsom Salt, Humco Corp, Texarkana, TX), hidróxido de magnesio (por ejemplo, Phillips Milk of Magnesia®, Bayer Corporation, Morristown, NJ), citrato de magnesio (por ejemplo, citrato de magnesio, Oral Solution, Lemon Flavor Laxative, Valu-Rite Products, McKesson Corp., San Francisco, CA), fosfato de sodio (por ejemplo, Fleet's PhosPho-Soda, Lynchburg, Virginia), sulfato de sodio (por ejemplo, sal de Glauber, US Trading & Marketing LLC, Washington, D.C.), tartrato de potasio y sodio (por ejemplo, sal de Rochelle, Westco, Inc., North Hollywood, CA) y disacáridos débilmente absorbidos que incluyen, pero no se limitan a, lactulosa (por ejemplo, Dulcolax®, Boehringer Ingelheim Consumer Healthcare Ridgefield, CT), sorbitol, manitol y glicerina.

Otro laxante osmótico útil es polietilenglicol (“PEG”) (disponible, por ejemplo, de Dow Chemical Company, Midland, MI). Cuando se administra a mamíferos, el PEG ablanda las heces, aumenta la frecuencia de defecaciones atrayendo y reteniendo agua en las heces y mejora la motilidad intestinal y la formación de heces. Cuando se usa como laxante, el PEG se administra comúnmente por vía oral después de disolverse en, por ejemplo, aproximadamente 8 onzas (226,8 g) de agua, zumo y otro líquido.

El PEG es sólido o líquido a temperatura ambiente dependiendo de su peso molecular. Los PEG se identifican por un número que identifica el peso molecular promedio del polímero. Los PEG que tienen un peso molecular promedio en el intervalo de aproximadamente 1.000 D a aproximadamente 25.000 D (es decir, PEG 1000 - PEG 25000) pueden usarse como agentes osmóticos para ablandar heces de mamíferos.

El término “aproximadamente” se usa en este documento para indicar en la región de, más o menos o alrededor. Si el término “aproximadamente” se usa conjuntamente con un intervalo numérico, modifica ese intervalo extendiendo los límites por arriba y por debajo de los valores numéricos expuestos. En general, el término “aproximadamente” se usa en este documento para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor establecido una varianza del 20%.

En beneficio de la comodidad, las formulaciones desveladas en este documento incluyen PEG que son sólidos a temperatura ambiente. Según algunas realizaciones, los PEG incluidos en las formulaciones tienen un peso molecular promedio en el intervalo de aproximadamente 2.000 D a aproximadamente 10.000 D (es decir, PEG 2000 - PEG 10000), o entre aproximadamente 3.000 D y aproximadamente 4.000 D (es decir, PEG 3000 - PEG 4000). En realizaciones particulares se usa PEG 3350, un poliglicol que tiene un peso molecular promedio de 3.350. En otras realizaciones particulares se usa PEG 4000. Por comodidad en la preparación, en al menos algunas realizaciones el peso molecular real del PEG en la mezcla no es inferior al 90% y no es superior al 110% del valor nominal.

El uso de la presente invención incluye además administrar fibra. Como se usa en este documento, el término “fibra” o “fibra vegetal” se define como los polisacáridos y ligninas que son resistentes a la hidrólisis de las enzimas digestivas en seres humanos. La fibra incluye productos que contienen tanto fibra soluble como insoluble. También pueden usarse preparaciones comerciales de cáscara de zaragatona tales como, por ejemplo, Metamucil® (Procter and Gamble, Cincinnati, OH) en la preparación de las formulaciones terapéuticas desveladas en este documento. La fibra vegetal tiene un efecto laxante siendo los panes y cereales integrales, las judías, frutas y verduras buenas fuentes alimentarias de fibra. Las dietas ricas en fibra mantienen el colon ligeramente distendido, que se cree ayuda a prevenir que se desarrollen espasmos en el intestino. Algunas formas de fibra también mantienen agua en las heces, previniéndose así la formación de heces duras que son difíciles de defecar.

Hay dos tipos generales de fibra: soluble e insoluble. Las fibras solubles se denominan como tales porque son fibras viscosas formadoras de gel. La fibra soluble absorbe agua y ablanda las heces y las hace más fáciles de defecar. La fibra soluble se encuentra en avenas, legumbres, ciertas frutas y zaragatona. Las fibras insolubles no forman geles. La fibra insoluble se usa para tratar el estreñimiento, pero frecuentemente empeora la diarrea. La fibra insoluble se encuentra en frutas, verduras, panes integrales y cereales.

La mayoría de las fibras naturales son en realidad una mezcla de fibra tanto soluble como insoluble. Por ejemplo, la fibra de zaragatona es rica en fibra soluble (aproximadamente el 70%), el salvado de trigo contiene principalmente fibra insoluble, mientras que el salvado de avena contiene aproximadamente el 7% de fibra soluble.

Actualmente están autorizados para uso médico tres tipos comercialmente disponibles de fibra y son adecuados para incluirlos en las formulaciones terapéuticas de la presente invención: zaragatona, (por ejemplo, Metamucil®, Procter and Gamble, Cincinnati, OH; Konsyl®, Konsyl Pharmaceuticals, Edison, NJ) goma guar parcialmente hidrolizada (por ejemplo, Benefiber®, Novartis Consumer Health, Parsippany, NJ) y celulosa (por ejemplo, Unifiber®, Niche Pharmaceuticals, Roanoke TX). Las cantidades de fibras que pueden usarse varían según el tipo de fibra. Por ejemplo, las cantidades de las diversas fibras usadas en el procedimiento proporcionado por la presente invención incluyen, pero no se limitan a, aproximadamente 1 gramo a aproximadamente 12 gramos de zaragatona, y aproximadamente 3 gramos a aproximadamente 9 gramos de zaragatona; y aproximadamente 6 gramos de zaragatona; aproximadamente 2,5 gramos a aproximadamente 30 gramos de goma guar parcialmente hidrolizada; y aproximadamente 2 gramos a aproximadamente 30 gramos de celulosa; y aproximadamente 10 a aproximadamente 20 gramos de celulosa; o aproximadamente 15 gramos de celulosa.

El laxante osmótico y la fibra están presentes en la formulación en una relación laxante respecto a fibra entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 1:3 en peso. Por ejemplo, el laxante osmótico y la fibra pueden estar presentes en la composición en cantidades aproximadamente iguales, es decir, en una relación laxante respecto a fibra de aproximadamente 1:1 en peso.

Para preparar una formulación terapéutica en forma de disolución, al menos uno de los laxantes osmóticos anteriormente mencionados se disuelve en un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como, por ejemplo, agua, zumos de verduras o frutas, soda, café, té, bebida láctea, de soja u otra bebida, una disolución de electrolitos que contiene, por ejemplo, electrolitos individuales o mezclas de los mismos, incluyendo electrolitos fisiológicos tales como sodio, potasio, cloruro, bicarbonato o fosfato o combinaciones de estas bebidas y electrolitos.

Por ejemplo, si se usa PEG, la concentración de PEG en la formulación terapéutica oscila de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 99% en peso de la composición total. Por ejemplo, la composición puede contener de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 40% en peso de PEG. En realizaciones particulares, la cantidad de PEG en peso oscila de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 20%, o de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 15%. La concentración específica de PEG usada en cada formulación puede aumentarse o disminuirse según sea necesario para proporcionar alivio mientras se evitan molestias o tenesmo vesical.

Entonces, la fibra puede mezclarse en la disolución. La concentración de fibra oscila de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 99% en peso de la composición total. Por ejemplo, la composición puede contener de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 40% en peso de fibra. En realizaciones particulares, la cantidad de fibra en peso oscila de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 20%, o de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 15%. La concentración específica de fibra usada en cada formulación puede aumentarse o disminuirse según sea necesario para proporcionar alivio mientras se evitan molestias o tenesmo vesical. Por ejemplo, esta invención puede utilizar una formulación descrita en la patente de EE.UU. nº 5.710.183 para tratar síndrome del intestino irritable.

Alternativamente, el laxante osmótico y la fibra pueden administrarse en disoluciones separadas en un plazo de aproximadamente 30 minutos entre sí, en cualquier orden. Si el laxante y la fibra se toman por separado, la relación laxante respecto a fibra está normalmente entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 1:3 en peso. En ejemplos particulares, el laxante osmótico y la fibra se toman en cantidades aproximadamente iguales, es decir, en una relación laxante respecto a fibra de aproximadamente 1:1 en peso. La concentración de la disolución de laxante osmótico y la concentración de la disolución de fibra oscilan de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 99% en peso. Por ejemplo, la disolución de o el laxante osmótico o la fibra contiene de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 40% en peso de fibra. En ejemplos particulares, la cantidad de fibra o laxante osmótico en peso oscila de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 20%, o de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 15%.

Las formulaciones útiles en el uso de la presente invención también pueden contener cualquier número de aditivos diferentes. Por ejemplo, un agente humectante y/u otros componentes tales como, por ejemplo, simeticona, pueden añadirse a la formulación para hacer que la mezcla fluya libremente o para otros fines. Adicionalmente o alternativamente, la formulación puede contener aromatizantes tales como aromatizante de cereza, uva, té, manzana, lima-limón, etc., que pueden estar basados en aceite. Tales aromatizantes están comercialmente disponibles de, por ejemplo, IFF (International Flavors and Fragrances, Chicago, IL), o Flavors of North America, (Carol Stream, IL), o Kraft Foods, (Glenview, IL) u otro vendedor de aromas de calidad alimentaria/farmacéutica. La formulación también puede contener o puede contener alternativamente edulcorantes tales como azúcar, sucralosa, acesulfamo K, fructosa y/o aspartamo, que también están comercialmente disponibles, por ejemplo, de Spectrum Quality Products, New Brunswick, Nueva Yersey, o McNeil Nutritionals Division of McNeil-PPC, Inc., Fort Washington, PA, u otro vendedor de productos químicos de calidad alimentaria/farmacéutica. Pueden añadirse potenciadores del sabor tales como, pero no se limitan a, ácido málico, ácido cítrico y/o ácido ascórbico. Estos potenciadores están disponibles de, por ejemplo, Spectrum Quality Products, New Brunswick, NJ, u otro vendedor de productos químicos de calidad alimentaria/farmacéutica. La formulación también puede colorearse para coincidir con el aroma, por ejemplo, marrón claro para zumo de manzana, marrón oscuro para té, morado para uva, etc. Los colorantes útiles pueden obtenerse comercialmente, por ejemplo, de Warner-Jenkinson, St. Louis, MO, u otros vendedores de colorantes de calidad alimentaria/farmacéutica. Pueden añadirse conservantes para mantener el frescor. Algunos conservantes útiles incluyen, pero no se limitan a, parabenos, benzoatos, sorbatos y alcoholes que pueden obtenerse de, por ejemplo, Spectrum Quality Products, New Brunswick, NJ, u otros vendedores de productos químicos de calidad alimentaria/farmacéutica. La formulación puede ser transparente o no transparente (turbia, una suspensión, etc.) con aditivos para que el efecto del producto se parezca a zumo de naranja, té helado y otras bebidas. Pueden usarse otros aditivos para optimizar el sabor, olor, estabilidad, solubilidad, acidez, color, etc. de la formulación. Véase, por ejemplo, (International Flavor and Fragrances, Chicago, IL, o Spectrum Quality Products, New Brunswick, NJ, u otro vendedor de productos químicos de calidad alimentaria/farmacéutica).

En la(s) formulación(es) también pueden incluirse otros medicamentos tales como aquellos conocidos en la técnica, tales como antimicrobianos tales como cefalosporinas (por ejemplo Keflex®, cefalexina, Dista Products Company, Indianápolis, IN), penicilinas (por ejemplo Pfizerpen®, penicilina G potasio, Pfizer Inc, NY, NY) eritromicinas (por ejemplo ERY-TAB®, comprimidos de liberación retardada de eritromicina, Abbott Laboratories, Chicago, IL), tetraciclinas (por ejemplo cápsulas de doxiciclina monohidratada, Watson Lab., Inc., Corona, CA; UROBIOTIC®-250, clorhidrato de oxitetraciclina, Pfizer, Pfizer Inc, NY, NY), agentes antifúngicos (por ejemplo GRIFULVIN®, comprimidos de griseofulvina, Ortho Dermatological, Skillman, NJ; NIZORAL®, ketoconazol, Janssen Titusville, NJ), agentes antivirales (por ejemplo SYMMETREL®, clorhidrato de amantadina, Endo Labs, Chadds Ford, PA); EPI-VIR-HBV®, lamivudina, GlaxoSmithKline, Filadelfia, PA), antiinflamatorios (por ejemplo Advil®, ibuprofeno, Wyeth Labs, Madison, NJ; Celebrex®, celecoxib, G.D. Searle LLC Chicago IL), antineoplásicos (por ejemplo ADRIAMYCIN RDF®, clorhidrato de doxorubicina, Pfizer, Inc. Nueva York, NY; ELOXATIN™, oxaliplatino, Sanofi-Synthelabo Inc. NY, NY), antihipertensores (por ejemplo Inderal®, clorhidrato de propranolol LA, Wyeth-Ayerst, Filadelfia, PA; DIBENZYLIN®, clorhidrato de fenoxibenzamina, WellSpring, Neptune, NJ; DIOVAN HCT®, valsartán e hidrociorotiazida, Novartis, Parsippany, NJ), antipsicóticos (por ejemplo HALDOL®, haloperidol, Ortho-McNeil, Raritan, NJ; CLOZARIL®, clozapina, Novartis, Parsippany, NJ), agentes gastrointestinales (por ejemplo LOTRONEX®, clorhidrato de alosetrón, GlaxoSmithKline, Filadelfia, PA; Gas-X Extra Strength Chewable Tablets®, simeticona, Novartis Consumer Products, Parsippany, NJ; ANZEMET®, mesilato de dolasetrón, Aventis, Bridgewater, NJ; ASACOL®, mesalamina, Procter & Gamble Pharmaceuticals, Mason, OH) u otros agentes, no pretendiendo incluir la lista aquí dada todas las clases de fármacos posibles o agentes específicos.

Para facilitar la administración, la(s) formulación(es) terapéutica(s) también puede(n) formularse como geles. Una composición de gel típica incluye al menos un laxante osmótico anteriormente mencionado, tal como PEG, y una fibra disuelta en una mezcla acuosa. Luego se añade un agente gelante, tal como hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa (AQUALON CO., Hopewell, Virginia) a la mezcla con agitación. Según al menos algunas realizaciones, la concentración del agente gelante oscila del 0,1% a aproximadamente el 4,0% en peso de la composición total.

Alternativamente, la(s) formulación(es) terapéutica(s) puede(n) formularse como un polvo seco. El polvo seco se disuelve en agua u otro líquido antes de administrarse a un paciente. En el caso del mezclado de polvo seco, la formulación contiene entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 99% de laxante osmótico y entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 99% de fibra. La relación en peso de laxante osmótico respecto a fibra está preferentemente en el intervalo de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:2. El polvo seco puede comprimirse en comprimidos o productos alimenticios tales como dulces o productos de panadería para administración por vía oral a los pacientes.

El agente osmótico y la fibra pueden premezclarse en cualquier relación terapéuticamente deseable y venderse a los pacientes, o un paciente o persona que atiende al enfermo puede preparar la formulación inmediatamente antes de su administración. La disolución puede administrarse por vía oral o mediante una sonda nasogástrica.

El plazo del tratamiento necesario para proporcionar un alivio duradero de los síntomas de SII varía entre los individuos. Por ejemplo, cada día se toma una dosis de la formulación de laxante osmótico/fibra. Si es necesario, pueden tomarse dos o más dosis para obtener alivio. Algunos pacientes pueden obtener alivio en tan sólo de uno a tres días, mientras que para otros puede requerirse un curso de tratamiento más largo, por ejemplo, hasta aproximadamente 12 semanas. El curso de tratamiento continúa hasta que cesan los espasmos del colon que son característicos de SII.

ES 2 319 655 T3

Después de usar las formulaciones de la presente invención en un curso de tratamiento de hasta aproximadamente 12 semanas, los pacientes demostraron un alivio sustancial del dolor, estreñimiento y diarrea que son síntomas comunes de SII. La formulación y el procedimiento desvelados en este documento no sólo controlan el SII aumentando la cantidad de agua retenida en las heces, reteniendo la forma de las heces y calmando el intestino manteniéndolo moderadamente dilatado durante un periodo de tiempo suficiente, sino que frecuentemente eliminan espasmos recurrentes. Aunque no se desea estar ligado a ninguna teoría particular, se piensa que el efecto osmótico del laxante de PEG y la fibra mantienen las heces blandas y en movimiento, y también se forma un gel que sirve para contener el exceso de agua. Esto puede dilatar ligeramente el intestino, reduciendo los espasmos.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran adicionalmente ciertas realizaciones de la presente invención.

Ejemplo 1

Formulaciones terapéuticas

Formulación 1

Se mezclan 17 gramos de PEG 3350 (nombre comercial MiraLax®, Braintree Laboratories, Braintree, MA) y aproximadamente 24 gramos de fibra Metamucil® en 300 ml de agua y se agitan.

Formulación 2

Se mezclan 20 gramos de Macrogol® 4000, un PEG que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 4000 (BASF, Toronto, Canadá), con aproximadamente 24 gramos de fibra Metamucil® (Procter & Gamble, Cincinnati, OH) en aproximadamente 300 ml de una disolución de electrolitos que incluye aproximadamente 125 meq/l de Na⁺, 10 meq/l de K⁺, 35 meq/l de Cl⁻, 20 meq/l de HCO₃⁻ y 80 meq/l de SO₄²⁻ y se agitan a temperatura ambiente. Los electrolitos a modo de ejemplo pueden obtenerse de Morton Salt, Mallinckrodt de St. Louis MO, Spectrum Quality Products de New Brunswick NJ, u otros vendedores de productos químicos de calidad alimentaria/farmacéutica.

Formulación 3

Se mezclan 17 gramos de PEG 3350 (nombre comercial MiraLax®, Braintree Laboratories, Braintree, MA) y aproximadamente 20 gramos de fibra de goma guar parcialmente hidrolizada (Benefiber®, Novartis Consumer Health, Parsippany, NJ) en 300 ml de agua y se agitan a temperatura ambiente.

Formulación 4

Se mezclan 20 gramos de Macrogol® 4000 (BASF, Toronto, Canadá) con aproximadamente 20 gramos de fibra de goma guar parcialmente hidrolizada (Benefiber®, Novartis Consumer Health, Parsippany, NJ) en aproximadamente 300 ml de una disolución de electrolitos que incluye aproximadamente 125 meq/l de Na⁺, 10 meq/l de K⁺, 35 meq/l de Cl⁻, 20 meq/l de HCO₃⁻ y 80 meq/l de SO₄²⁻ y se agitan a temperatura ambiente.

Formulación 5

Se mezclan aproximadamente 17 gramos de PEG 3350 (nombre comercial MiraLax®, Braintree Laboratories, Braintree, MA) y aproximadamente 20 gramos de celulosa (nombre comercial UniFiber®, Niche Pharmaceuticals, Roanoke TX) en 300 ml de zumo y se agitan a temperatura ambiente.

Formulación 6

Se mezclan 20 gramos de fosfato de sodio (Fleet's PhosPho-Soda, Lynchburg, Virginia) con aproximadamente 24 gramos de fibra Metamucil® en aproximadamente 300 ml de una disolución a temperatura ambiente.

Formulación 7

Se mezclan 5 gramos de lactulosa (Dulcolax®, Boehringer Ingelheim Consumer Healthcare, Ridgefield, CT) y aproximadamente 20 gramos de celulosa en 300 ml de leche y agua helada y se mezclan en una mezcladora.

Ejemplo 2

Estudios de casos

Estudio de caso 1

Una mujer de 27 años refirió 18 meses de dolor abdominal crónico. Las evaluaciones clínicas mostraron que cumplía los criterios de Roma II para SII y tenía hábitos de heces con estreñimiento predominante. Una histerectomía dos meses antes agravó sus síntomas. A la paciente se le dieron instrucciones para tomar aproximadamente 17 gramos de PEG 3350 (nombre comercial MiraLax®, Braintree Laboratories, Braintree, MA) y aproximadamente 24 gramos

ES 2 319 655 T3

de fibra Metamucil® una vez al día. La paciente refirió una mejoría clínica significativa con un aumento del número de heces después de 4 días, menos esfuerzos durante una defecación, heces menos duras o grumosas, y mejoraron la hinchazón, el meteorismo y la distensión abdominal. No volvieron a presentarse los síntomas de la paciente.

Estudio de caso 2

Una mujer de 60 años con estreñimiento y dolor abdominal permanente cumplió los criterios de Roma II para SII con estreñimiento predominante. La paciente había probado varias pautas de tratamiento sin éxito, incluyendo laxantes formadores de masa, laxantes, aceite mineral y cisaprida. El tratamiento con una dosis de MiraLax® solo (51 gramos en 500 ml) dio como resultado alguna mejoría con más defecaciones. A la paciente se le puso una dosis de una vez al día de aproximadamente 17 gramos de PEG 3350 (nombre comercial MiraLax®, Braintree Laboratories, Braintree, MA) y aproximadamente 24 gramos de fibra Metamucil®. La paciente refirió una mejoría clínica significativa con más heces en el plazo de 3-4 días, menos esfuerzos durante una defecación, heces menos duras o grumosas, y mejoraron la hinchazón, el meteorismo y la distensión abdominal. La paciente refirió que estuvo durante 8 semanas sin síntomas después de tomar la formulación.

Estudio de caso 3

Una mujer de 30 años refirió 18 meses de dolor abdominal crónico. Las evaluaciones clínicas mostraron que cumplía los criterios de Roma II para SII y tenía hábitos de heces con diarrea predominante. La paciente empezó con aproximadamente 17 gramos de PEG 3350 (nombre comercial MiraLax®, Braintree Laboratories, Braintree, MA) y aproximadamente 24 gramos de fibra Metamucil®, una vez al día, y refirió una mejoría clínica significativa con síntomas tales como más de tres defecaciones por día, heces sueltas (blandas) o acuosas, tenesmo rectal, y la hinchazón, el meteorismo y la distensión abdominal mejoraron en el plazo de 7 días. No volvieron a presentarse los síntomas de la paciente.

Estudio de caso 4

A un paciente que presenta SII con estreñimiento predominante se le administra cualquier formulación seleccionada de las formulaciones 1-7 una vez al día durante hasta 12 semanas. Se alivian o mejoran síntomas tales como menos de tres defecaciones por semana, esfuerzos durante una defecación, heces duras o grumosas e hinchazón, meteorismo o distensión abdominal.

Estudio de caso 5

A un paciente que presenta SII con diarrea predominante se le administra cualquier formulación seleccionada de las formulaciones 1-7 una vez al día durante hasta 12 semanas. Se alivian o mejoran síntomas tales como más de tres defecaciones por día, heces sueltas (blandas) o acuosas, tenesmo rectal (se tiene prisa por defecar) e hinchazón, meteorismo o distensión abdominal.

Estudio de caso 6

A un paciente que presenta alternos síntomas de SII con estreñimiento predominante y síntomas de SII con diarrea predominante se le administra cualquier formulación seleccionada de las formulaciones 1-7 una vez al día durante hasta 12 semanas. Se alivian o mejoran síntomas tales como más de tres defecaciones por día, heces sueltas (blandas) o acuosas, tenesmo rectal (se tiene prisa por defecar), menos de tres defecaciones por semana, esfuerzos durante una defecación, heces duras o grumosas e hinchazón, meteorismo o distensión abdominal.

Estudio de caso 7

A un paciente que presenta SII con estreñimiento predominante se le administra cualquier formulación seleccionada de las formulaciones 1-7 al menos dos al día durante hasta 12 semanas. Se alivian o mejoran síntomas tales como menos de tres defecaciones por semana, heces duras o grumosas, esfuerzos durante una defecación e hinchazón, meteorismo o distensión abdominal.

Estudio de caso 8

A un paciente que presenta SII con diarrea predominante se le administra cualquier formulación seleccionada de las formulaciones 1-7 al menos dos veces al día durante hasta 12 semanas. Se alivian o mejoran síntomas tales como más de tres defecaciones por día, heces sueltas (blandas) o acuosas, tenesmo rectal (se tiene prisa por defecar) e hinchazón, meteorismo o distensión abdominal.

Estudio de caso 9

A un paciente que presenta alternos síntomas de SII con estreñimiento predominante y síntomas de SII con diarrea predominante se le administra cualquier formulación seleccionada de las formulaciones 1-7 al menos dos veces al día durante hasta 12 semanas. Se alivian o mejoran síntomas tales como más de tres defecaciones por día, heces sueltas (blandas) o acuosas, tenesmo rectal (se tiene prisa por defecar), menos de tres defecaciones por semana, esfuerzos durante una defecación, heces duras o grumosas e hinchazón, meteorismo o distensión abdominal.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de un laxante osmótico y una fibra para la preparación de una formulación terapéutica para tratar síndrome del intestino irritable.
2. El uso de la reivindicación 1, en el que el laxante osmótico se selecciona del grupo que está constituido por sulfato de magnesio, hidróxido de magnesio, citrato de magnesio, fosfato de sodio, sulfato de sodio, tartrato de potasio y sodio, lactulosa, sorbitol, manitol, glicerina y polietilenglicol.
- 10 3. El uso de la reivindicación 1, en el que el laxante osmótico es un polietilenglicol.
4. El uso de la reivindicación 3, en el que el laxante osmótico es un polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de 2.000 D a 10.000 D.
- 15 5. El uso de la reivindicación 4, en el que el laxante osmótico es un polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de 3.000 D a 4.000 D.
6. El uso de la reivindicación 3, en el que el laxante osmótico es polietilenglicol 3350.
- 20 7. El uso de la reivindicación 3, en el que el laxante osmótico es polietilenglicol 4000.
8. El uso de la reivindicación 1, en el que la fibra se selecciona del grupo que está constituido por fibra de zaragatona, ispágula, policarbófilo de calcio, goma guar, celulosa, metilcelulosa y combinaciones de los mismos.
- 25 9. El uso de la reivindicación 1, en el que la fibra se selecciona del grupo que está constituido por fibra de zaragatona y celulosa.
10. El uso de la reivindicación 1, en el que la fibra es fibra de zaragatona.
- 30 11. El uso de la reivindicación 1, en el que la fibra es celulosa.
12. El uso de la reivindicación 1, en el que la formulación se administra por vía oral.
- 35 13. El uso de la reivindicación 12, en el que la formulación se administra una vez al día.
14. El uso de la reivindicación 12, en el que la formulación se administra al menos dos veces al día.
- 40 15. El uso de la reivindicación 12, en el que el laxante osmótico y la masa de fibra están presentes en la formulación en una relación de 3:1 en peso.
16. El uso de la reivindicación 12, en el que el laxante osmótico y la fibra están presentes en la formulación en una relación de 1:3 en peso.
- 45 17. El uso de la reivindicación 12, en el que el laxante osmótico y la fibra están presentes en la formulación en una relación de 1:1 en peso.
18. El uso de la reivindicación 1, en el que el laxante osmótico está presente en la formulación en una concentración del 1% al 40% en peso.
- 50 19. El uso de la reivindicación 18, en el que el laxante osmótico está presente en la formulación en una concentración del 2% al 20% en peso.
20. El uso de la reivindicación 18, en el que el laxante osmótico está presente en la formulación en una concentración del 5% al 15% en peso.
- 55 21. El uso de la reivindicación 1, en el que el agente de fibra está presente en la formulación en una concentración del 1% al 40% en peso.
- 60 22. El uso de la reivindicación 21, en el que la fibra está presente en la formulación en una concentración del 2% al 20% en peso.
23. El uso de la reivindicación 21, en el que la fibra está presente en la formulación en una concentración del 5% al 15% en peso.
- 65 24. El uso de la reivindicación 1, en el que la formulación comprende 17 gramos de PEG 3350 y 3 gramos a 6 gramos de zaragatona.

ES 2 319 655 T3

25. El uso de la reivindicación 24, en el que la formulación se administra una vez al día durante hasta aproximadamente 12 semanas.

5 26. El uso de la reivindicación 1, en el que la formulación comprende 17 gramos de PEG 3350 y 15 gramos a 24 gramos de celulosa.

27. El uso de la reivindicación 26, en el que la formulación se administra una vez al día durante hasta aproximadamente 12 semanas.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65