

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 505**

51 Int. Cl.:

A61P 1/12 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 31/34 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014** **PCT/US2014/027323**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014** **WO14152420**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014** **E 14722445 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2017** **EP 2968205**

54 Título: **Producto y procedimiento para el tratamiento de la diarrea**

30 Prioridad:

14.03.2013 US 201361782608 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.02.2018

73 Titular/es:

MAREGADE RX LLC (100.0%)
819 Pinehurst Place
Jackson, MS 39202, US

72 Inventor/es:

HOGAN II, REED B.

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 655 505 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

Producto y procedimiento para el tratamiento de la diarrea

5 ANTECEDENTES

La diarrea es un estado común que se caracteriza por el aumento de la frecuencia o la fluidez de los movimientos intestinales. La diarrea puede causar deshidratación y anomalías de electrolitos que pueden requerir hospitalización para reemplazar los líquidos y electrolitos perdidos hasta que los síntomas desaparezcan. La diarrea incontrolada, persistente, puede causar desnutrición severa, desequilibrios electrolíticos y deshidratación que puede en última instancia, causar la muerte. La diarrea aguda normalmente se trata con reemplazo de líquidos y electrolitos, modificaciones en la dieta y agentes antidiarreicos o antimicrobianos. Las complicaciones diarreicas agudas pueden causar una enfermedad grave, especialmente en grupos de alto riesgo, por ejemplo pacientes con inmunosupresión subyacente o edad avanzada. También se requiere un tratamiento contra la diarrea en pacientes con diarrea crónica. Las terapias empíricas utilizadas rutinariamente para la diarrea crónica incluyen: agentes modificadores de heces (tales como psyllium y fibra), agentes anticolinérgicos, opiáceos, antibióticos y probióticos.

La diarrea crónica puede ser un síntoma de una enfermedad crónica, por ejemplo el síndrome de intestino irritable (SII). Se ha estimado que la prevalencia de la diarrea crónica en los Estados Unidos es aproximadamente el 5%. Se estima que solo el SII afecta a un 15-20% de la población estadounidense, y representa al menos el 30% de todos los costos de atención de la salud en gastroenterología. En muchos casos, no se encuentra la causa de la diarrea crónica, el diagnóstico sigue siendo incierto, y el tratamiento empírico fracasa. Por lo tanto, existe una necesidad continua de agentes antidiarreicos que detengan eficazmente o reduzcan en gran medida los movimientos intestinales y la pérdida de líquidos en pacientes sometidos a tratamiento, para eliminar la causa de la diarrea, o en pacientes en los que no se encuentra la causa de la diarrea.

Los antagonistas de los receptores H1 y H2 son dos clases de antihistamínicos. Los antagonistas de los receptores H1 se utilizan en el tratamiento sintomático de múltiples condiciones, incluyendo, rinoconjuntivitis alérgica, alivio del prurito en pacientes con urticaria, y en pacientes con asma crónica. Los antagonistas de los receptores H1 más nuevos, tales como cetirizina, se conocen como antagonistas de los receptores H1 de segunda generación, y son más selectivos para los receptores H1 periféricos que el antagonista de los receptores H1 de primera generación, los cuales antagonizan tanto los receptores H1 sistema nervioso central y periférico, así como receptores colinérgicos. La selectividad reduce significativamente la aparición de reacciones adversas a los medicamentos, como puede ser sedación, mientras que todavía proporciona un alivio eficaz de las condiciones alérgicas.

Los antagonistas de los receptores H2 se utilizan principalmente para tratar los síntomas del reflujo ácido o enfermedad por reflujo gastroesofágico. Los antagonistas de los receptores H2 reducen la producción de ácido del estómago. A menudo la diarrea aparece como un efecto secundario importante de los agonistas del receptor H2.

La difenhidramina, un antagonista del receptor H1 de primera generación, junto con cimetidina o ranitidina, antagonistas del receptor H2, han sido estudiados para el tratamiento de reacciones alérgicas agudas. En un primer estudio (Runge et al. "Histamine antagonists in the treatment of acute allergic reactions" *Ann Emerg Med* (marzo 1992) 21: 237-242), los pacientes fueron tratados por una única administración intravenosa de una solución de 300 mg de cimetidina y placebo, 50 mg de difenhidramina y placebo, o difenhidramina más cimetidina; se encontró que el tratamiento fue eficaz para la urticaria aguda. En un segundo estudio (Lin et al. "Improved outcomes in patients with acute allergic syndromes who are treated with combined H1 and H2 antagonists" *Ann Emerg Med* (Nov. 2000) 36: 462-468), los pacientes fueron tratados por una única administración parenteral de una solución de 50 mg de difenhidramina y solución salina o 50 mg de difenhidramina y 50 mg de ranitidina; el tratamiento resultó efectivo para los síndromes alérgicos agudos.

Ishikawa et al. *Biol. Pharma. Bull.*, 1993, Nov; 16(11): 1104-7 describe la mejora de la letalidad con cisplatino y la toxicidad renal mediante clorpromacina en ratones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

En un primer aspecto, la presente invención es un antagonista del receptor H1 y un antagonista del receptor H2 para utilizar en el tratamiento de la diarrea en un paciente, en el que el paciente presenta diarrea inducida por quimioterapia, y el antagonista del receptor H1 comprende cetirizina, levocetirizina o mezclas de las mismas. Preferiblemente, el antagonista del receptor H1 comprende cetirizina y el antagonista del receptor H2 comprende famotidina.

En un segundo aspecto, la presente invención es un antagonista del receptor H1 y un antagonista del receptor H2 para

utilizar en el tratamiento de la diarrea en un paciente, en el que el antagonista del receptor H1 comprende cetirizina, el antagonista del receptor H2 comprende famotidina y el paciente presenta diarrea inducida por quimioterapia. Preferiblemente, el antagonista del receptor H2 no es ranitidina.

5 En un tercer aspecto, la presente invención es un antagonista del receptor H1 y un antagonista del receptor H2 para utilizar en el tratamiento de la diarrea en un paciente, en el que el antagonista del receptor H2 no es ranitidina, el antagonista del receptor H1 es cetirizina, levocetirizina o mezclas de las mismas, y el paciente presenta diarrea inducida por quimioterapia.

10 En un cuarto aspecto, la presente invención es una composición farmacéutica para utilizar en el tratamiento de diarrea inducida por quimioterapia, que comprende:
cetirizina, levocetirizina o mezclas de las mismas, y
un antagonista del receptor H2,
en el que el antagonista del receptor H2 no es ranitidina, y
la composición farmacéutica es una forma de dosificación oral.

15 En un quinto aspecto, la presente invención es una composición farmacéutica para utilizar en el tratamiento de diarrea inducida por quimioterapia, que comprende:
cetirizina, levocetirizina o mezclas de las mismas, y
un antagonista del receptor H2, y
20 la composición farmacéutica es una forma de dosificación oral. Preferiblemente, el antagonista del receptor H1 no es difenhidramina.

Preferiblemente, el paciente no presenta enterocolitis mastocítica.

25 DEFINICIONES

El término "diarrea", significa una mayor fluidez o frecuencia de las heces.

30 El término "diarrea aguda" es la diarrea en curso que se ha producido durante un máximo de 4 semanas.

El término "diarrea crónica" es la diarrea continua durante más de 4 semanas.

35 El término "forma de dosificación unitaria" significa una dosis única previamente medida, e incluye tabletas, píldoras, cápsulas, paquetes, suspensiones, parches transdérmicos y supositorios rectales.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 ilustra los participantes y las respuestas por grupo de tratamiento de un estudio de SII-D.

40 DESCRIPCIÓN DETALLADA

En el presente documento se describe el descubrimiento de que la administración de un antagonista del receptor H1 y un antagonista del receptor H2 a un paciente, resulta en una reducción significativa o cese de la diarrea. El solicitante descubrió que la combinación de un antagonista del receptor H1 y un antagonista del receptor H2 administrada a pacientes con diarrea, dio como resultado un 85-90% que respondieron de manera positiva (véase el Ejemplo 7 y Tabla 1). Una respuesta positiva se identifica por tener una reducción del 50% o más en el número de deposiciones por día, o un cambio en la formación de las heces de líquido a sólido. No se reportaron reacciones o episodios adversos. Un grupo de control fue tratado con fibra (Metamucyl®) y un anticolinérgico (Bentyl®); los pacientes con respuesta positiva en el grupo de control fueron menos de 25%.

50 En un estudio previo (Jakate, et al, "Mastocytic Enterocolitis: Increased mucosal mast cell in chronic intractable diarrhea" *Arch. Pathol Lab Med* (2006) 130: 362-367), 33 pacientes que tenían aumentados los mastocitos (más de 20 mastocitos por campo de alta potencia) y por lo tanto identificados por los autores por tener "enterocolitis mastocítica", recibieron un régimen de 2 semanas de 10 mg por día de clorhidrato de cetirizina (un antagonista del receptor H1) y 300 mg dos veces al día de clorhidrato de ranitidina (un antagonista del receptor H2). En 8 de los 33 pacientes, un tercer fármaco, 200 mg/10 mL de cromoglicato sódico (un inhibidor de la liberación de mediadores de los mastocitos) se les dio 4 veces al día durante 4 a 6 semanas. Los pacientes fueron seguidos para la resolución, mejora, o la persistencia de los síntomas. Los pacientes que no tenían enterocolitis mastocítica no recibieron estos fármacos. En el seguimiento, 22 (67%) de los 33 pacientes del estudio mostraron cese de la diarrea o reducción significativa de la diarrea (definido como mayor que o igual a la reducción de 50% en la frecuencia de heces o como mayor que o igual a 50% de mejora en la consistencia de las heces). Sin

embargo, debido a que no se utilizó ningún control en el estudio, y debido al uso de un tercer fármaco en algunos de los pacientes, no es posible determinar qué tan efectivo fue el tratamiento para los pacientes seleccionados. El efecto placebo podría ser responsable de hasta aproximadamente 11 pacientes con un resultado positivo y el tercer fármaco podría representar hasta 8 pacientes con un resultado positivo. No se proporcionó el marco de tiempo del seguimiento. Además, no se describió ningún análisis estadístico o estudios adicionales.

En el presente documento se describe el tratamiento de la diarrea mediante la administración de un antagonista del receptor H1 y un antagonista del receptor H2 en combinación. También se describen en el presente documento formas dosificación unitaria, formas de múltiples dosis, y kits, incluyendo un antagonista del receptor H1 y un antagonista del receptor H2. Preferentemente, el antagonista del receptor H1 incluye cetirizina y el antagonista del receptor H2 incluye famotidina.

La diarrea puede ser aguda o crónica. La diarrea también puede además clasificarse en:

Diarrea secretora: diarrea que se produce cuando el intestino no hace la absorción completa del agua del contenido luminal y la absorción de electrolitos se ve afectada, a menudo causada por toxinas bacterianas, área de absorción intestinal disminuida por procedimientos quirúrgicos, colitis microscópica y secretagogos lumbales, como laxantes y ácidos biliares.

Diarrea osmótica: diarrea que resulta de mala absorción intestinal de sustancias no electrolíticas ingeridas.

Diarrea inflamatoria: diarrea que puede caracterizarse por sangre y pus en las heces y, posiblemente, un nivel elevado de calprotectina fecal, y la inflamación presentada en la biopsia intestinal, causada por, por ejemplo, la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

SII con predominio de diarrea ("SII-D"): diarrea crónica asociada con dolor abdominal. Para tener SII, un paciente debe haber experimentado la aparición de los síntomas 6 meses antes de su diagnóstico y debe tener dolor abdominal o malestar recurrente por lo menos tres días por mes en los últimos tres meses asociado a dos o más de los siguientes: mejora con la defecación; aparición asociada con un cambio en la frecuencia de las heces; aparición asociada con un cambio en la forma de las heces. Una vez que se diagnostica el SII, se puede clasificar además con base en los síntomas predominantes del paciente: diarrea (SII-D) o estreñimiento (SII-E), o mixto (SII-M).

Diarrea funcional: diarrea crónica en un paciente que no cumple con los criterios para el SII, y para la cual no se puede determinar otra causa. Este tipo de diarrea también puede ser denominado como diarrea idiopática crónica.

Diarrea por mala absorción: diarrea causada por una enteropatía, tal como enfermedad celíaca (celiaquía) y giardiasis, la cual se caracteriza por el exceso de gases, esteatorrea y/o pérdida de peso.

Diarrea inducida por fármacos: diarrea causada por un medicamento o tratamiento para un estado de enfermedad no relacionada, tal como la quimioterapia, la radioterapia, la terapia con antibióticos, la terapia anti-úlceras y las terapias a base de hierbas.

Diarrea por intolerancia a los alimentos: diarrea que está asociada con la ingesta alimentaria, tal como lactosa, sustitutos de azúcar u otras sustancias alimenticias.

Particularmente común es la diarrea asociada con el SII, una diarrea crónica, también denominada SII con predominio de diarrea o simplemente "SII-D". Algunos investigadores afirmaron haber identificado un subgrupo de SII-D, enterocolitis mastocítica, que definieron como un paciente que tiene más de 20 mastocitos por campo de alta potencia, con base en un promedio de 10 campos de alta potencia, durante al menos 2 piezas de biopsia diferentes de partes aleatorias de la mucosa intestinal, utilizando un aumento original X400, con un objetivo que tiene un aumento de X40 y un ocular que tiene un aumento X10 (Jakate, et al, "Mastocytic Enterocolitis: Increased mucosal mast cells in chronic intractable diarrhea" *Arch Pathol Lab Med* (2006) 130: 362-367). En un aspecto de la presente invención, el paciente no tiene enterocolitis mastocítica.

Los antagonistas del receptor H1 bloquean los receptores de histamina H1; los antagonistas del receptor H1 de primera generación bloquean los receptores de histamina en los sistemas nerviosos central y periférico, así como los receptores colinérgicos, mientras que los antagonistas del receptor H1 de segunda generación son selectivos para los receptores de histamina H1 en el sistema nervioso periférico. Los antagonistas del receptor H1 de primera generación incluyen bromfeniramina, clorfeniramina, dexbromfeniramina, dexclorfeniramina, feniramina, triprolidina, carbinoxamina, clemastina, difenhidramina, pirilamina, prometazina, hidroxizina, azatadina, ciproheptadina y fenindamina. Los antagonistas del receptor H1 de segunda generación incluyen ketotifeno, rupatadina, mizolastina, acrivastina, ebastina,

bilastina, bepotastina, terfenadina, quifenadine, azelastined, cetirizina, levocetirizina, desloratadina, fexofenadina y loratadina. El antagonista del receptor H1 es cetirizina o levocetirizina, siendo particularmente preferido cetirizina. También pueden utilizarse mezclas y combinaciones de los antagonistas del receptor H1.

- 5 Los antagonistas del receptor H1 se pueden utilizar en una cantidad de 0,1 a 10 veces la cantidad normalmente usada para el tratamiento de alergias, por ejemplo, en una cantidad de 0,1 a 600 mg por dosis, de 0,5 a 500 mg por dosis, 1,0 a 50 o 60 mg por dosis, incluyendo 1,25, 1,5, 1,75, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40 y 45 mg por dosis. Preferentemente, el antagonista del receptor H1 se administra 1, 2, 3 o 4 veces por día. El antagonista del receptor H1 puede administrarse como una formulación
- 10 inyectable, por ejemplo por vía intravenosa, intramuscular o intraparenteral; por vía transdérmica, a través de un parche transdérmico; o, preferentemente, por vía oral, como un polvo, comprimido o cápsula, una solución o suspensión oral, o comprimidos sublinguales o bucales. Las formas alternativas de administración incluyen supositorios rectales, por inhalación, epidural, subcutánea, aerosol nasal, transmucosa y formulaciones intradérmicas.
- 15 Los antagonistas del receptor H2 bloquean los receptores de histamina H2. Los antagonistas del receptor H2 incluyen cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina, siendo preferida famotidina. También pueden utilizarse mezclas y combinaciones de antagonistas del receptor H2.
- 20 Los antagonistas del receptor H2 se pueden usar en una cantidad de 0,1 a 10 veces la cantidad normalmente utilizada para el tratamiento de dispepsia, por ejemplo 1,0 a 8000 mg por dosis, 2,0 a 1000 mg por dosis, 5,0 a 800 mg por dosis, incluyendo 6,0, 7,0, 8,0, 9,0, 10, 15, 20, 21, 22, 22,5, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 120, 140, 150, 175, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, y 700 mg por dosis. Preferentemente, el antagonista del receptor H2 se administra 1, 2, 3 o 4 veces por día. El antagonista del receptor H2 puede administrarse como una formulación inyectable, por ejemplo por vía intravenosa, intraparenteral o intramuscular; por vía transdérmica, a
- 25 través de un parche transdérmico; o, preferentemente, por vía oral, en forma de polvo, comprimido o cápsula, una solución o suspensión oral, o comprimidos sublinguales o bucales. Las formas alternativas de administración incluyen supositorios rectales, por inhalación, epidural, subcutánea, aerosol nasal, transmucosa y formulaciones intradérmicas.
- 30 Los pacientes a menudo responden a tratamiento dentro de 48 a 72 horas. Sin embargo, el tratamiento debe llevarse a cabo durante una cantidad de tiempo para resolver cualquier causa subyacente en el caso de diarrea aguda, por ejemplo de 3 a 14 días, o de 5 a 10 días. En el caso de diarrea crónica, es razonable una prueba de 30 días, y si la causa subyacente de la diarrea no se puede resolver, por ejemplo, en el caso de SII-D, entonces el tratamiento se debe continuar indefinidamente.
- 35 Preferentemente, los antagonistas del receptor H1 y H2 se administran simultáneamente, como una forma de dosificación unitaria que contiene ambos antagonistas del receptor. Los ejemplos de formas de dosificación unitaria incluyen composiciones orales, tales como comprimidos (por ejemplo, comprimidos sublinguales o bucales), cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura y blanda), parches y películas transmucosas y sublinguales, paquetes y sobrecitos de polvo previamente medidos, soluciones o suspensiones acuosas con sabor y/o edulcoradas. Debido a que la diarrea está a
- 40 menudo asociada con la deshidratación, las soluciones o suspensiones acuosas con sabor y/o edulcoradas pueden ser soluciones de rehidratación oral, o soluciones que también contengan sodio y glucosa o un sacárido que contenga glucosa, en cantidades de 250 mL, 500 mL o 1 litro de líquido. Además, un paquete de polvo previamente medido, que contiene los antagonistas de los receptores, junto con el sodio (por ejemplo, como cloruro de sodio) y glucosa o un sacárido que contenga glucosa, y opcionalmente se pueden proporcionar otros excipientes, saborizantes y/o edulcorantes que pueden
- 45 mezclarse fácilmente con el agua antes de su consumo. Preferentemente, la forma de dosificación unitaria oral está presente como una dosificación de una vez al día.
- 50 Los ejemplos de formas de dosificación oral incluyen un comprimido que contiene famotidina, en una cantidad de 5, 10, 15, 20, 22,5, 25, 30, 35 o 40 mg, como un núcleo, y un recubrimiento de cetirizina, en una cantidad de 2,5, 5, 8,5, 10, 15 o 20 mg. Otro ejemplo incluye una cápsula que contiene gránulos de famotidina y cetirizina en la matriz soluble en agua. En otro ejemplo, tanto famotidina como cetirizina están presentes como una mezcla en una matriz, ya sea como un comprimido o dentro de una cápsula. En estos ejemplos, pueden utilizarse otros antagonistas del receptor H1 y/o H2 en lugar de, o además de, famotidina y/o cetirizina.
- 55 También pueden proporcionarse otras formas de dosificación unitaria que contengan ambos antagonistas del receptor H1 y H2. Por ejemplo, puede proporcionarse una formulación de inyectable que contenga una solución o suspensión estéril, incluida la formulación para la administración por vía intravenosa, intraparenteral o intramuscular. Se puede proporcionar una forma de dosificación unitaria para administración por vía transdérmica, a través de un parche transdérmico. Otras formas de dosificación unitaria incluyen supositorios rectales, formulación por inhalación, epidural, subcutánea, aerosol
- 60 nasal, y formulaciones intradérmicas. Los excipientes y adyuvantes también pueden incluirse en cualquiera de las formas

de dosificación unitarias, orales y no orales.

Se pueden proporcionar formas de dosificación múltiple, tales como kits, que contienen de 2 a 30, 3 a 25, o 5 a 14 formas de dosificación unitaria, por ejemplo 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 20, 40, 50 o 60 formas de dosificación unitaria. Preferentemente, las formas de dosificación múltiple contienen suficientes formas de dosificación unitaria para la administración durante un periodo de 2 a 30, de 3 a 25, o 7 a 14 días, por ejemplo 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 20 o 30 días. También se pueden proporcionar kits que incluyen soluciones de rehidratación oral, o polvos que puedan ser hidratados para formar soluciones de rehidratación oral, o kits que contengan sodio y glucosa o un sacárido que contenga glucosa, así como otros excipientes, saborizantes y/o edulcorantes, junto con las formas de dosificación unitaria.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: tratamiento de diarrea secretora (no es parte de la invención)

El Paciente #1, de 65 años, fue hospitalizado durante más de una semana por pérdida de peso y líquidos relacionados con diarrea crónica. El paciente tuvo de 20 a 40 deposiciones por día y diarrea severa que ponía en riesgo su vida. El paciente fue tratado con 20 mg de famotidina y 10 mg de cetirizina, una vez por día. Los síntomas disminuyeron en 48 horas con una disminución del 95% en el número de deposiciones y el paciente fue dado de alta. El paciente respondió al tratamiento y después tuvo una deposición por día, a veces dos, pero sin diarrea.

Ejemplo 2: Tratamiento de SII con diarrea (no es parte de la invención)

Siete pacientes, de 26 a 80 de edad, fueron tratados por diarrea leve a grave, abarcando de 3 a 18 deposiciones al día.

El Paciente #1, de 80 años, con calambres leves a graves y de 4 a 5 deposiciones al día. El paciente fue tratado con 300 mg de ranitidina y 10 mg de cetirizina una vez al día. El paciente informó de una reducción del 60% en el número de deposiciones.

El Paciente #2, de 62 años, tuvo una severa pérdida de peso, mayor de 30 libras, relacionada con la diarrea, de 10 a 20 deposiciones al día, y era dependiente de opiáceos y esteroides. El paciente fue tratado con 20 mg de famotidina y 10 mg de cetirizina una vez por día. El tratamiento tuvo éxito con un 85% a 90% de reducción en el número de deposiciones. El paciente tiene ahora 1 a 2 deposiciones por día durante más de 8 meses de tratamiento.

El Paciente #3, de 65 años, antes del tratamiento fue confinado en casa, tenía 4 a 5 deposiciones por día, cada episodio con duración de una hora o dos. El paciente fue tratado con 300 mg de ranitidina y 10 mg de cetirizina una vez al día. El tratamiento fue exitoso, informando el paciente de una reducción del 90% en el número de deposiciones.

El Paciente #4, de 67 años, con diarrea moderada y calambres, tenía 4 a 5 deposiciones por día. El paciente fue tratado con 20 mg de famotidina y 10 mg de cetirizina una vez por día. El tratamiento fue exitoso, con una reducción del 75% en el número de deposiciones, sin calambres y sin efectos secundarios.

El Paciente #5, de 26 años, tenía diarrea moderada a grave con 7 a 8 deposiciones por día. El paciente fue tratado con 20 mg de famotidina y 10 mg de cetirizina una vez por día. El tratamiento tuvo éxito, con una disminución en el número de deposiciones del 50%, hasta 3 a 4 por día, sin efectos secundarios.

El Paciente #6, de 74 años, con diarrea grave, tenía 8 deposiciones por día y fue confinado en casa. El paciente fue tratado con 300 mg de ranitidina y 10 mg de cetirizina una vez al día. El tratamiento tuvo éxito, con una disminución en el número de deposiciones del 75%, hasta 2 deposiciones por día y sin efectos secundarios. Actualmente al paciente sólo se le administra cetirizina.

El Paciente #7, de 51 años, con resección de colon, tenía diarrea grave con 15 a 20 deposiciones al día. El paciente fue tratado con 300 mg de ranitidina y 10 mg de cetirizina una vez al día. El tratamiento tuvo éxito, con una disminución en el número de deposiciones del 94%, hasta 1 a 2 deposiciones por día y una mejor consistencia, sin efectos secundarios.

Ejemplo 3: Diarrea crónica idiopática (no es parte de la invención)

Un paciente, de 81 años, con una queja de diarrea moderada y sin otro diagnóstico, tenía 4 a 6 deposiciones por día, provocando interferencia con el nivel de actividad y estilo de vida. El paciente fue tratado con 20 mg de famotidina y 10 mg de cetirizina una vez por día. El tratamiento tuvo éxito, con una disminución en el número de deposiciones del 70%, hasta 1 a 2, en su mayoría 1 por día y una colonoscopia repetida fue cancelada debido a que los síntomas se habían

resuelto.

Ejemplo 4: Diarrea inducida por quimioterapia

- 5 Un paciente, de 64 años, con cáncer de colon y diarrea moderada a grave, sin acondicionamiento de agentes quimioterapéuticos, tenía 5 a 10 deposiciones al día. El paciente fue tratado con 20 mg famotidina y 10 mg de cetirizina una vez al día. El tratamiento tuvo éxito, con una disminución en el número de deposiciones del 80%, hasta 1 a 2 por día y consistencia normal, sin efectos secundarios.

10 Ejemplo 5: Diarrea inflamatoria - colitis ulcerosa/enfermedad de Crohn (no es parte de la invención)

Tres pacientes, de 35 a 64 años, fueron tratados por diarrea grave relacionada con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

- 15 El Paciente #1, de 64 años, con enfermedad de Crohn, tenía de 12 a 15 deposiciones al día y diarrea grave. El paciente fue tratado con 20 mg de famotidina y 10 mg de cetirizina una vez por día. El tratamiento no tuvo éxito, con una disminución en el número de deposiciones de sólo el 5%. No hubo efectos secundarios.

- 20 El Paciente #2, de 37 años, con enfermedad de Crohn y colitis, tenía diarrea grave con 4 a 5 deposiciones por día. El paciente fue tratado con 300 mg de ranitidina y 10 mg de cetirizina una vez por día. El tratamiento tuvo éxito, con una disminución en el número de deposiciones del 75%, a una deposición por día y consistencia normal. No hubo efectos secundarios.

- 25 El Paciente #3, de 35 años, con colitis ulcerosa, tenía diarrea grave con 4 a 6 deposiciones por día. El paciente fue tratado con 20 mg de famotidina y 10 mg de cetirizina una vez por día. El tratamiento tuvo éxito, con una disminución en el número de deposiciones del 50%. No hubo efectos secundarios.

Ejemplo 6: Enfermedad celíaca (no es parte de la invención)

- 30 El Paciente #1, de 57 años, con enfermedad celíaca tenía diarrea leve a moderada, con 2 a 4 deposiciones por día. El paciente no presentó mejora a partir del tratamiento con 20 mg de famotidina y 10 mg de cetirizina una vez por día. No hubo efectos secundarios.

Paciente #2, de 26 años, con enfermedad celíaca. El paciente tuvo poca mejora a partir del tratamiento.

35 Ejemplo 7: Estudio del Tratamiento de SII-D (no es parte de la invención)

- 40 La edad de la población de estudio fue de 18 a 80, teniendo los pacientes diarrea crónica inexplicada de una población ambulatoria de una clínica y ambulatorio de un centro médico, que dio su consentimiento para el tratamiento. Se excluyeron los pacientes que tenían un historial de mastocitosis sistémica o cutánea, etiología definible de diarrea (que no fuera el SII-D o diarrea idiopática crónica), tal como la enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria del intestino, o intolerancia a la lactosa, o que estaban embarazadas. El estudio se inició después de la aprobación del IRB.

- 45 Tras la derivación al coordinador del estudio, y después de obtener el consentimiento informado, los pacientes fueron asignados a uno de los dos brazos del estudio. Los pacientes fueron sometidos a colonoscopia con biopsias que luego fueron evaluadas por un patólogo que era ciego para el brazo del estudio. El coordinador del estudio revisó los resultados y documentos de patología en consecuencia. Al paciente se le proporcionó el procedimiento de tratamiento que se asignó al azar y se le dio un diario para documentar los síntomas. Se programó el seguimiento de conversaciones telefónicas y una nueva visita. Al finalizar el periodo de tratamiento de 4 semanas con medicamentos, se hizo una llamada telefónica o una visita. A las ocho semanas, el diario fue devuelto y el coordinador documentó los datos registrados por los individuos.
- 50 Hubo un proceso para la presentación de informes de episodios adversos y hasta la fecha, no se han descrito reacciones o episodios adversos.

- 55 Un brazo del estudio recibió famotidina (20 mg por día) y cetirizina (10 mg por día) una vez al día. El segundo brazo de estudio recibió fibra (Metamucil®) y un anticolinérgico (Bentyl®) una vez al día. La Tabla 1 muestra los resultados del estudio. Las Tablas 2 y 3 muestran el análisis estadístico de los resultados del estudio.

Tabla 1: Resultados del estudio

Grupo de Tratamiento	Número de participantes	Pacientes con respuesta positiva	Sin respuesta	Porcentaje de respuesta
----------------------	-------------------------	----------------------------------	---------------	-------------------------

famotidina y cetirizina	26	25	1	96%
dicloclomina y psyllium	8	2	6	25%
Pacientes con respuesta positiva = disminución apreciable en el # de deposiciones por día Sin respuesta = ninguna disminución apreciable en el # de deposiciones por día				

Tabla 2: Estadísticas de los grupos

Grupo de Tratamiento	N	Media	Desviación estándar	Error típico de la media
dicloclomina y psyllium	8	0,13	0,354	0,125
famotidina y cetirizina	26	1,00	0.000	0.000

5

Tabla 3: Prueba de muestras independientes

Prueba de muestras independientes									
Estado	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba t para la igualdad de las medias						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2 colas)	Diferencia media	Diferencia error estándar	Intervalo de confianza 95% de la diferencia	
								Inferior	Superior
Varianzas iguales supuestas	19,033	0,000	-13,088	32	0,000	-8,75	0,67	-1,011	-0,739
Varianzas iguales no supuestas	19,033	0,000	7,000	7.000	0,000	-8,75	0,125	-1,171	-0,579

10

La Figura 1 ilustra los participantes y las respuestas por grupo de tratamiento. Las barras de la izquierda representan los pacientes que recibieron famotidina y cetirizina, mientras que las barras de la derecha representan los pacientes que recibieron fibra y anticolinérgico. Tal como se indica en la tabla y la figura, el 90% de los pacientes que recibieron famotidina y cetirizina respondió al tratamiento, mientras que sólo el 10% de los que recibieron la fibra y anticolinérgico respondió al tratamiento.

15

Las Tablas 4 y 5 muestran el porcentaje de disminución en el número de deposiciones por día, para el brazo de estudio de famotidina y cetirizina, y el brazo de estudio de dicloclomina y psyllium, respectivamente.

Tabla 4: Porcentaje de disminución en el número de deposiciones por día, para el brazo de estudio con famotidina y cetirizina

Número de individuos	Porcentaje de disminución de las deposiciones
1	0%
1	10-25%
2	28-45%
11	50-65%
11	66-85%
0	> 86%

20

Tabla 5: Porcentaje de disminución en el número de deposiciones por día, para el brazo de estudio con dicloclomina y psyllium

Número de individuos	Porcentaje de disminución de las
----------------------	----------------------------------

	deposiciones
6	0%
0	10-25%
1	28-45%
1	50-65%
0	66-85%
0	> 86%

Ejemplo 8: Estudio del Tratamiento de la diarrea crónica (no es parte de la invención)

La edad de la población del estudio fue de 21 a 70, con pacientes con diagnóstico de diarrea crónica, que dieron su consentimiento para el tratamiento. Se excluyeron los pacientes si había una sensibilidad o alergia a los antagonistas del receptor H1 o antagonistas del receptor H2, insuficiencia renal o historial de insuficiencia renal, un diagnóstico de enfermedad inflamatoria del intestino (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa), una infección activa conocida del colon (tal como *Clostridium difficile*, giardia o *Salmonella*), colitis microscópica demostrada por biopsia (colitis colagenosa o linfocítica), o una incapacidad para suspender otros agentes anti-diarreicos durante el estudio. Los pacientes también fueron excluidos si eran mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, o si el paciente estaba tomando atazanavir, itraconazol o ketoconazol. El estudio fue iniciado después de la aprobación del IRB.

El estudio fue un ensayo comparativo, doble ciego, de distribución aleatoria, durante 4 semanas, con cruzamiento. Después de obtener el consentimiento informado, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos (activo o placebo), sin saber los pacientes ni los médicos a qué grupo fue asignado cada paciente. A cada paciente se le proporcionó el procedimiento de tratamiento que le fue asignado al azar y se le dio un diario para documentar los síntomas. Después de 7 días de tratamiento, los individuos participaron en una entrevista telefónica con un miembro del equipo de investigación que desconocía el tratamiento. Se permitió el cruzamiento después de una semana de tratamiento para quienes no tuvieron respuesta. Al final del estudio de 28 días, los pacientes completaron un cuestionario detallado. La calidad de las heces se evaluó utilizando la Escala de heces de Bristol de 7 puntos.

El grupo "activo" recibió famotidina (24 mg) y cetirizina (9 mg), una vez por día, con ambos fármacos combinados en forma de una sola cápsula. El grupo "placebo" recibió una cápsula una vez al día, que no contenía principios activos.

Los resultados del estudio se muestran en la Tabla 6. La tabla muestra los resultados de 27 pacientes, 12 en el grupo placebo y 15 en el grupo activo. El valor promedio del porcentaje de cambio de heces por día (HPD) fue 25,08 para el grupo placebo, mientras que el valor promedio para un cambio de porcentaje en HPD fue 46,00 para el grupo activo. Sólo 3 de los pacientes del grupo activo aceptaron el cruzamiento, mientras que 9 de los pacientes del grupo placebo acordaron el cruzamiento. Los datos demuestran una significación clínica entre el grupo placebo y el grupo activo, y demuestran una mejora significativa en la calidad de vida de los pacientes en el grupo activo.

Tabla 6: Resultados del Estudio del tratamiento de Diarrea crónica

Grupo	Número de pacientes	Promedio Δ% HPD
Placebo	12	25.08
Activo	15	46.00

REFERENCIAS

Schiller LR, "Secretory Diarrhea" *Current Gastroenterology Reports* (1999) 1: 389-397.

Schiller, LR, Hogan RB, Morawski, SG, Santa Ana, CA, Bern MJ, Nogaard, RP, Bo-Linn, GW, Fordtran JS, "Studies of the Prevalence and Significance of Radiolabeled Rice Acid Malabsorption in a Group of Patients with Idiopathic Chronic Diarrhea" *Gastroenterology* (1997) 92:151-160.

Fordtran JS, Santa Ana CA, Morawski SG, et al. "Pathophysiology of chronic diarrhea: insights derived from intestinal perfusion studies in 31 patients" *Gastroenterol Clin North Am* (1986) 15:477-490.

- Lunardi C, Bambara LM, Biasi D, et al. "Double-blind cross-over trial of oral sodium cromoglycate in patients with irritable bowel syndrome due to food intolerance" *Clin Exp Allergy* (1991) 21: 569-572.
- 5 Fine KD, Schiller UR, "AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea" *Gastroenterology* (1999) 116:1464-1486.
- O'Sullivan et al. "Increased mast cells in the irritable bowel syndrome" *Neurogastroenterol. Mot.* (2000) 12:449-457.
- 10 Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M, Neal KR, "Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome" *Gut* (Dic. 2000) 47(6):804-11.
- Theoharides TC, Cochrane DE, "Critical role of Mast Cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress" *J Neuroimmunol* (2004) 146:1-12.
- 15 Barbars G, De Giorgio et al. "New pathophysiological mechanisms in irritable bowel syndrome" *Aliment Pharmacol Ther* (2004) 20 (supl. 2): 1-9.
- Dunlop SP, Hebden et al. "Abnormal intestinal permeability in subgroups of diarrhea-predominant irritable bowel syndromes" *Am J Gastroenterol* (2006) 101 (6): 1288-1294.
- 20 Barbara G, Stanghellini V et al. "Functional gastrointestinal disorders and mast cells: implications for therapy" *Neurogastroenterol Motil* (2006) 18:6-17.
- 25 Halvorson HA et al. "Postinfectious irritable bowel syndrome-a meta-analysis" *Am J Gastroenterol* (2006) 101: 1894-1899.
- Posserud I et al. "Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome" *Gut* (2007) 56:802-808.
- 30 Lewis, J, Candelora, J, Hogan, II, RB, Briggs, F, Abraham, S, "Crystal-Storing Histiocytosis Due to Massive Accumulation of Charcot-Leyden Crystals: A Unique Association Producing Colonic Polyposis in a 78-year-old Woman With Eosinophilic Colitis" *Am J Surg Pathol.* (Mar. 2007) 321 (3):481-485.
- Jakate S, et al. "Mastocytic enterocolitis increased mucosal mast cells in chronic intractable diarrhea" *Arch Pathol Lab Med*, (2006) 130:362-367.
- 35 Kirsch RH, Riddell R, "Histopathological alterations in irritable bowel syndrome" *Modern Pathology* (2006) 19:1638-1645.
- Ramos L, Vicario M, Santos J, "Stress-mast cell axis and regulation of gut mucosal inflammation: from intestinal health to an irritable bowel" *Med Clin (Barc)* (Jun. 2007) 129(2):61-69.
- 40 Piche T, Saint-Paul MC et al. "Mast cells and cellularity of the colonic mucosa correlated with fatigue and depression in irritable bowel syndrome" *Gut* (2008) 57:468-473.
- Visser J, Rozing et al. "Tight Junctions, intestinal permeability and autoimmunity celiac disease and type 1 diabetes paradigms" *Ann N Y Acad Sci* (2009) 1165:195-205.
- 45 Walker MM, Talley NJ, et al. "Duodenal mastocytosis, eosinophilia and intraepithelial lymphocytosis as possible disease markers in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia" *Aliment Pharmacol Ther* (2009) 29:765-773.
- 50 Thabane M, Marshall JK, "Post-infectious irritable bowel syndrome" *World J Gastroenterol.* (2009) 15(29):3591-3596.
- Walker MM, Salehian SS et al. "Implications of eosinophilia in the normal duodenal biopsy - an association with allergy and functional dyspepsia" *Aliment Pharmacol Ther* (2010) 31: 1229-1236.
- 55 Klooker TK, Braak B, Koopman KE et al. "The mast cell stabilizer ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome" *Gut* (2010) 59:1213-21.
- Martinez C, et al. "The Jejunum of Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome Shows Molecular Alterations in the Tight Junction Signaling Pathway That Are Associated With Mucosal Pathobiology and Clinical Manifestations" *Am J Gastroenterol* (2012) 107:736-746.
- 60

- Theoharides TC, Shahrzad A, Chen J, Huizinga J, "Irritable Bowel Syndrome and the Elusive Mast Cell" *Am J Gastroenterol* (2012) 107:727-729.
- 5 Smith MJ, "IBS remains a mysterious disorder with few effective Remedies" *Gastroenterology and Endoscopy News* (Abril 2012) Vol. 63:4.
- Pylaris E, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. "The prevalence of overgrowth by aerobic bacteria in the small intestine by small bowel culture: relationship with irritable bowel syndrome" *Dig Dis Sci.* (Mayo 2012) 57(5): 1321-9.
- 10 Vivinus-Nebot M, Dainese R, et al. "Combination of allergic factors can worsen diarrheic irritable bowel syndrome: role of barrier defects and mast cells" *ACG* (2012) 107:74-81
- Akhavein A, Patel NR, et al. "Allergic Mastocytic Gastroenteritis and colitis: and unexplained etiology in chronic abdominal pain and gastrointestinal dysmotility" *Gastroenter Research and Practice* (2012) 2012:950582.
- 15 Martinez C, Lobo B, et al. "Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: an organic disorder with structural abnormalities in the jejunal epithelial barrier" *Gut* (2012) [Versión electrónica antes de impresión: 25 Mayo 2012].
- 20 Braak B, Klooker TK et al. "Mucosal immune cell numbers and visceral sensitivity in patients with irritable bowel syndrome: is there any relationship?" *Am J Gastroenterol* (2012) 107:715-726.
- Theoharides TC, Asadi S, Chen J, Huizinga JD, "Irritable bowel syndrome and the elusive mast cells" *Am J Gastroenterol* (2012) 107(5):727-729.
- 25 Farhadi A, Fields JZ, Keshavarzian A, "Mucosal mast cells are pivotal elements in inflammatory bowel disease that connect the dots: stress, intestinal hyperpermeability and inflammation" *World J Gastroenterol* (2007) 13(22):3027- 3030.
- Juckett G, Trivedi R, "Evaluation of chronic diarrhea" *American Family Physician* [serie en línea]. 15 de Noviembre de 2011; 84(10):1 1 19-1 126.
- 30 *Diarrhea* [fuente electrónica]/*National Digestive Diseases Information Clearinghouse*. (2011). Bethesda, MD: Departamento de Salud y Servicios humanos de EUA, Institutos Nacionales de Diabetes y enfermedades digestivas y renales.
- 35 Forbes D, O'Loughlin E, Scott R, Gall D, "Laxative abuse and secretory diarrhoea" *Arch Dis Child* (1985) 60(1):58-60.
- DuPont, H.L. Et al., "Diarrhea", *National Digestive Diseases Information Clearinghouse*, Enero 2012.
- 40 Lever, D.D., et al., "Acute Diarrhea", *Center for Continuing Education publications: Disease Management Project*, Cleveland Clinic, 1 Agosto 2010.
- H2 blockers, *MedlinePlus*®, Biblioteca Nacional de Medicina de EUA, NIH, actualización: 11 Agosto 2011.
- 45 Runge et al. "Histamine antagonists in the treatment of acute allergic reactions" *Ann Emerg Med* (Mar. 1992) 21: 237-242.
- Lin et al. "Improved outcomes in patients with acute allergic syndromes who are treated with combined H1 and H2 antagonists" *Ann Emerg Med* (Nov. 2000) 36:462-468.
- 50 He, Shuang; Li, Feng; Zhou, Dan; Du, Junrong; Huang, Yuan, Drug development and industrial pharmacy, (Oct. 2012) 38(10):1280-1289.
- Akin C, Valent P, Metcalfe DD "Mast cell activation syndrome: Proposed diagnostic criteria" *J Allergy Clin Immunol.* (2010) 126(6): 1099-104.
- 55 Hamilton MJ, Hornick JL, Akin C, Castells MC, Greenberger NJ "Mast cell activation syndrome: a newly recognized disorder with systemic clinical manifestations" *J Allergy Clin Immunol.* (2011) 128(1):147-152.
- 60 Valent P "Mast cell activation syndromes: definition and classification" *Allergy* (2013) [Versión electrónica antes de impresión 15 Febrero 2013]

REIVINDICACIONES

1. Antagonista del receptor H1 y antagonista del receptor H2 para utilizar en el tratamiento de la diarrea en un paciente, en el que el paciente presenta diarrea inducida por quimioterapia, y el antagonista del receptor H1 comprende cetirizina, levocetirizina o mezclas de las mismas.
2. Antagonista del receptor H1 y antagonista del receptor H2 para utilizar en el tratamiento de la diarrea en un paciente, en el que el antagonista del receptor H1 comprende cetirizina, el antagonista del receptor H2 comprende famotidina y el paciente presenta diarrea inducida por quimioterapia.
3. Antagonista del receptor H1 y antagonista del receptor H2 para utilizar en el tratamiento de la diarrea en un paciente, en el que el antagonista del receptor H2 no es ranitidina, el antagonista del receptor H1 es cetirizina, levocetirizina o mezclas de las mismas, y el paciente presenta diarrea inducida por quimioterapia.
4. Antagonista del receptor H1 y antagonista del receptor H2 para utilizar, según la reivindicación 1, en el que el antagonista del receptor H2 comprende famotidina, ranitidina o mezclas de las mismas.
5. Antagonista del receptor H1 y antagonista del receptor H2 para utilizar, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el antagonista del receptor H1 y el antagonista del receptor H2 se administran simultáneamente.
6. Antagonista del receptor H1 y antagonista del receptor H2 para utilizar, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la cetirizina se administra en una cantidad de 5 a 20 mg y/o en el que la famotidina se administra en una cantidad de 10 a 40 mg.
7. Antagonista del receptor H1 y antagonista del receptor H2 para utilizar, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la famotidina y la cetirizina se administran juntas como una forma de dosificación unitaria.
8. Antagonista del receptor H1 y antagonista del receptor H2 para utilizar, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el paciente presenta diarrea crónica.
9. Composición farmacéutica para utilizar en el tratamiento de diarrea inducida por quimioterapia, que comprende: cetirizina, levocetirizina o mezclas de las mismas, y un antagonista del receptor H2, en el que el antagonista del receptor H2 no es ranitidina, y la composición farmacéutica es una forma de dosificación oral.
10. Composición farmacéutica para utilizar en el tratamiento de diarrea inducida por quimioterapia, que comprende: cetirizina, levocetirizina o mezclas de las mismas, y un antagonista del receptor H2, y la composición farmacéutica es una forma de dosificación oral.
11. Composición farmacéutica para utilizar, según cualquiera de las reivindicaciones 9 ó 10, en la que el antagonista del receptor H2 comprende famotidina.
12. Composición farmacéutica para utilizar, según cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en la que el antagonista del receptor H1 comprende cetirizina y el antagonista del receptor H2 comprende famotidina, y en la que la forma de dosificación oral comprende además sodio, y glucosa o un sacárido que contiene glucosa.
13. Composición farmacéutica para utilizar en el tratamiento de la diarrea, según cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en la que el antagonista del receptor H1 comprende cetirizina y el antagonista del receptor H2 comprende famotidina, y en la que la forma de dosificación oral comprende además una solución de rehidratación oral.
14. Composición farmacéutica para utilizar en el tratamiento de la diarrea, según cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en la que el antagonista del receptor H1 comprende cetirizina y el antagonista del receptor H2 comprende famotidina, y en la que la forma de dosificación oral comprende una forma de dosificación unitaria.
15. Composición farmacéutica para utilizar en el tratamiento de la diarrea, según cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en la que el antagonista del receptor H1 comprende cetirizina y el antagonista del receptor H2 comprende famotidina, y en la que la forma de dosificación oral comprende una pluralidad de formas de dosificación unitaria.

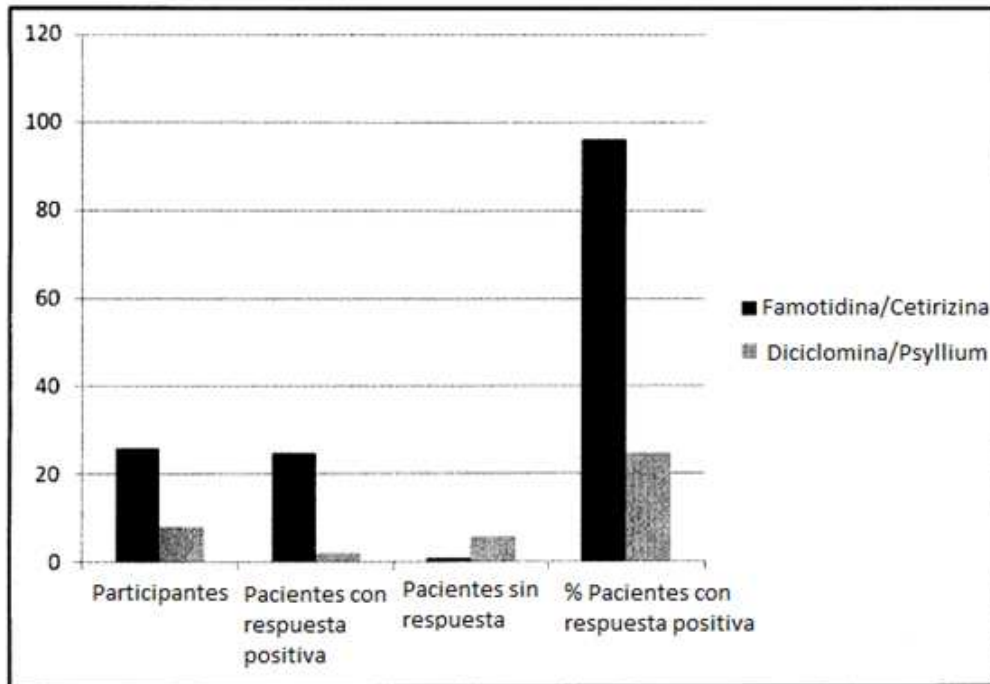


FIG. 1