

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 953 520**

51 Int. Cl.:

A61K 31/341 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 1/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2017** **PCT/US2017/068355**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2018** **WO18119464**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2017** **E 17832675 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2023** **EP 3558296**

54 Título: **Producto a baja dosis y método para el tratamiento de la diarrea**

30 Prioridad:

23.12.2016 US 201662438726 P

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

14.11.2023

73 Titular/es:

MAREGADE RX, LLC (50.0%)
819 Pinehurst Place
Jackson, MS 39202, US y
WHITE SANDS PHARMA LLC (50.0%)

72 Inventor/es:

HOGAN, REED, B., II y
FIX, JOSEPH, A.

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

ES 2 953 520 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 a baja dosis y método para el tratamiento de la diarrea

5 Antecedentes

La diarrea es una afección común caracterizada por una frecuencia incrementada o fluidez de las deposiciones. La diarrea puede causar deshidratación y anomalías electrolíticas que pueden requerir hospitalización para reponer los líquidos y electrolitos perdidos hasta que desaparezcan los síntomas. La diarrea persistente e incontrolada puede causar una desnutrición, desequilibrios electrolíticos y deshidratación tan grave que, en última instancia, puede provocar la muerte. La diarrea aguda generalmente se trata con reposición de líquidos y electrolitos, modificaciones en la dieta y agentes antidiarreicos o antimicrobianos. Las complicaciones de la diarrea aguda pueden causar una enfermedad grave, especialmente en grupos de alto riesgo, por ejemplo, pacientes con inmunosupresión subyacente o de edad avanzada. También se requiere tratamiento antidiarreico en pacientes con diarrea crónica. Las terapias empíricas que se usan rutinariamente para la diarrea crónica incluyen: agentes modificadores de las heces (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 del intestino irritable (IBS). Se ha estimado que la prevalencia de la diarrea crónica en los Estados Unidos es de aproximadamente el 5 %. Se estima que el IBS solo afecta al 15-20 % de la población de EE. UU. y representa al menos el 30 % de todos los costos de atención médica de gastroenterología. En muchos casos, no se encuentra la causa de la diarrea crónica, el diagnóstico sigue siendo incierto y los tratamientos empíricos no tienen éxito. Por lo tanto, existe una necesidad continua de agentes antidiarreicos que detengan eficazmente o reduzcan en gran medida las deposiciones y la pérdida de fluidos en pacientes que se someten a tratamiento, para eliminar la causa de la diarrea, o en pacientes en los que no se encuentra la causa de la diarrea.

Mientras que las diversas formas de diarrea crónica probablemente tienen diferentes mecanismos subyacentes, se comparten mecanismos comunes. Por ejemplo, los tejidos intestinales de pacientes con IBS-D han demostrado un aumento de las brechas epiteliales (uniones estrechas) que permiten que la exposición a estímulos nocivos/antígenos active las vías de la histamina (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). Los subconjuntos de pacientes con diarrea crónica, a saber, diarrea por alergia alimentaria e IBS-D, tienen niveles elevados de receptores H1 y H2 (Sander, L. E. et al., "Selective Expression of Histamine Receptors H1R, H2R, and H4R, but Not H3R, in the Human Intestinal Tract." Gut 55.4 (2006): 498-504. PMC. Web. 5 de diciembre de 2016). El papel de la activación de los mastocitos y la liberación de histamina ha sido bien estudiado. Los efectos conocidos de la liberación de histamina incluyen disminución de la integridad de la barrera, aumento de la permeabilidad vascular, aumento de la contracción del músculo liso, aumento del peristaltismo y dolor. Todos estos efectos pueden contribuir a o estar asociados con pacientes con diarrea crónica (Zhang et al., "Mast Cells and Irritable Bowel Syndrome: From the Bench to the Bedside" J Neurogastroenterol Motil. 30 de abril de 2016;22(2):181-92).

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 afecciones, incluida la rinoconjuntivitis alérgica, el alivio del prurito en pacientes con urticaria y en pacientes con asma crónica. Los antagonistas de los receptores H1 más nuevos, como la cetirizina, se denominan antagonistas de los receptores H1 de segunda generación y son más selectivos para los receptores H1 periféricos que los antagonistas de los receptores H1 de primera generación, que antagonizan los receptores H1 del sistema nervioso central y periférico, así como receptores colinérgicos. La selectividad reduce significativamente la aparición de reacciones adversas a los fármacos, como la sedación, al mismo tiempo que proporciona un alivio efectivo de las afecciones alérgicas.

Los antagonistas de los receptores H2, como la famotidina, se usan principalmente para tratar los síntomas del reflujo ácido o la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Los antagonistas de los receptores H2 reducen la producción de ácido estomacal. A menudo, la diarrea aparece como un efecto secundario importante de los antagonistas de los receptores H2.

Se había descubierto previamente que un antagonista del receptor H1 y un antagonista del receptor H2, en combinación, tenían éxito en el tratamiento de varios tipos de diarrea. La combinación de 10 mg de cetirizina y 20 mg de famotidina, administrada a pacientes con diarrea, dio lugar a un 85-90 % de respondedores positivos (Véase la tabla 1 a continuación). Un respondedor positivo se identifica por tener una reducción del 50 % o más en el número de deposiciones por día o un cambio en la formación de heces de líquido a sólido. No se informaron reacciones o eventos adversos. Un grupo control fue tratado con dosis estándar de fibra (Metamucyl®) y un anticolinérgico (Bentyl®); los respondedores positivos en el grupo de control fueron menos del 25 %. Véase la Pub. de Pat. de EE. UU., No. de Pub. US2014/0275116. WO2014/152420A2 describe antagonistas de los receptores H1 y H2 para su uso en el tratamiento de la diarrea. Stacpoole y Robertson

("Combination H1 and H2 receptor antagonist therapy in diabetic autonomic neuropathy"; South Med J. 1982 mayo;75(5):634-5) describe la terapia combinada de antagonistas de los receptores H1 y H2 en la neuropatía autonómica diabética. Jakate et al. ("Mastocytic enterocolitis: increased mucosal mast cells in chronic intractable diarrhea"; Arch Pathol Lab Med. 2006 mar;130(3):362-7) describe un aumento de los mastocitos de la mucosa en la diarrea crónica intratable.

5

Tabla 1: Resultados del estudio

Grupo de tratamiento	de	Número de participantes	de	Respondedores positivos	No respondedores	Porcentaje de respondedores
famotidina y cetirizina		26		25		96 %
dicilcomina y psyllium		8		1	7	12,5 %

Respondedores positivos = Disminución apreciable en el número de deposiciones por día

No respondedores = Sin disminución apreciable en el número de deposiciones por día

10

Resumen

La presente invención se define por las reivindicaciones. En un primer aspecto, la presente invención proporciona cetirizina y famotidina para su uso en un método para tratar la diarrea en un paciente, que comprende administrar 2,0-7,0 mg de cetirizina por día y 3,0-15,0 mg de famotidina por día a un paciente.

15

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona cetirizina y famotidina para su uso en un método para tratar la diarrea en un paciente, que comprende administrar 2,0-7,0 mg de cetirizina por día y 3,0-15,0 mg de famotidina por día a un paciente. La cetirizina y la famotidina se administran simultáneamente.

20

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona cetirizina y famotidina para su uso en un método para tratar la diarrea en un paciente, que comprende administrar 2,0-7,0 mg de cetirizina por día y 3,0-15,0 mg de famotidina por día a un paciente. El paciente tiene diarrea aguda, diarrea crónica o IBS-D.

25

En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona cetirizina y famotidina para su uso en un método para tratar la diarrea en un paciente, que comprende administrar 2,0-7,0 mg de cetirizina por día y 3,0-15,0 mg de famotidina por día a un paciente. El paciente no tiene enterorolititis mastocítica.

30

En un quinto aspecto, la presente invención es una composición farmacéutica para tratar la diarrea, que comprende 2,0-7,0 mg de cetirizina y 3,0-15,0 mg de famotidina.

En un sexto aspecto, la presente invención es una composición farmacéutica para tratar la diarrea, que comprende 2,0-7,0 mg de cetirizina y 3,0-15,0 mg de famotidina. La composición farmacéutica comprende una forma de dosificación unitaria o una pluralidad de formas de dosificación unitaria.

35

Definiciones

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

40

El término "diarrea aguda" es diarrea en curso que ha ocurrido durante un máximo de 4 semanas.

El término "diarrea crónica" es diarrea en curso durante más de 4 semanas.

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

45

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 es un gráfico que muestra el cambio en la corriente de cortocircuito (ΔI_{sc}) en la mucosa colónica de rata en presencia de vehículo solo, cetirizina sola, famotidina sola o cetirizina y famotidina en combinación, donde la secreción fue inducida por estimulación de campo eléctrico.

50

La FIG. 2 es un gráfico que muestra el cambio en la corriente de cortocircuito en la mucosa colónica de rata en presencia de vehículo solo, cetirizina sola, famotidina sola o cetirizina y famotidina en combinación, donde la secreción fue inducida por estimulación de campo eléctrico.

55

La FIG. 3 es un gráfico que muestra el cambio en la corriente de cortocircuito en la mucosa colónica de rata en

presencia de vehículo solo, cetirizina sola, famotidina sola o cetirizina y famotidina en combinación, donde la secreción fue inducida con PGE₂.

La FIG. 4 es un gráfico que muestra el cambio en la corriente de cortocircuito en la mucosa colónica de rata en presencia de vehículo solo, cetirizina sola, famotidina sola o cetirizina y famotidina en combinación, donde la secreción fue inducida con forskolina.

La FIG. 5 es un gráfico que muestra el cambio en el número de contracciones abdominales con presión de distensión colorrectal para ratas que reciben dosis de vehículo solo, cetirizina sola (0,15 mg/kg), famotidina sola (0,3 mg/kg) o cetirizina y famotidina en combinación en el modelo de hipersensibilidad colónica inducida por estrés por evitación de agua.

La FIG. 6 es un gráfico que muestra el cambio en el número de contracciones abdominales con presión de distensión colorrectal para ratas que reciben dosis de vehículo solo, cetirizina sola (0,25 mg/kg), famotidina sola (0,6 mg/kg) o cetirizina y famotidina en combinación en el modelo de hipersensibilidad colónica inducida por estrés por evitación de agua.

La FIG. 7 es un gráfico que muestra el cambio en el número de contracciones abdominales con presión de distensión colorrectal para ratas que reciben dosis de vehículo solo, cetirizina sola, famotidina sola o cetirizina y famotidina en combinación en el modelo de hipersensibilidad colónica inducida por ácido acético.

La FIG. 8 es un gráfico que muestra el cambio en el número de contracciones abdominales con presión de distensión colorrectal para ratas que reciben dosis de vehículo solo, cetirizina sola, famotidina sola o cetirizina y famotidina en combinación en el modelo de hipersensibilidad colónica inducida por TNBS.

Descripción detallada

La presente invención se define por las reivindicaciones. La presente invención hace uso de la administración de dosis bajas de cetirizina y famotidina para el tratamiento de la diarrea. Las dosis son más bajas que las dosis típicas de estos fármacos individualmente para tratar las alergias y el reflujo ácido, respectivamente, y más bajas que las dosis de los dos fármacos combinados previamente para tratar la diarrea. El efecto sinérgico de los dos fármacos permite dosificaciones efectivas más bajas de lo que cabría esperar en base a estudios previos.

La presente invención incluye cetirizina y famotidina para su uso en el tratamiento de la diarrea mediante la administración de cetirizina y famotidina en combinación como se reivindica. Se realizó una serie de experimentos *in vitro* con tejidos e *in vivo* con animales para investigar el mecanismo por el cual la terapia de combinación de famotidina y cetirizina promueve el alivio clínico de la diarrea grave y el dolor visceral. Los datos de estos experimentos muestran que la famotidina y la cetirizina, en combinación, fueron efectivas en tres modelos de hipersensibilidad colónica en ratas. A concentraciones de 0,25 mg/kg y 0,6 mg/kg de cetirizina y famotidina, respectivamente, administradas dos veces al día *p.o.*, se observó un aumento del efecto inhibitor sobre la hipersensibilidad colónica en los tres modelos. Las dosificaciones efectivas, convertidas a dosis equivalentes en seres humanos, son más bajas que las dosis típicas de estos fármacos individualmente. El ensayo de cetirizina y famotidina individualmente no dio lugar a una inhibición suficiente de la hipersensibilidad colónica en ninguno de los tres modelos de ratas.

La diarrea puede ser aguda o crónica. La diarrea también puede clasificarse adicionalmente:

Diarrea secretora: diarrea que ocurre cuando el intestino no completa la absorción de agua del contenido luminal y se altera la absorción de electrolitos, a menudo causada por toxinas bacterianas, reducción quirúrgica del área de absorción de los intestinos, colitis microscópica y secretagogos lumbinales tales como laxantes y ácidos biliares.

Diarrea osmótica: diarrea que resulta de malabsorción intestinal de no electrolitos ingeridos.

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

Predominio de IBS-diarrea ("IBS-D"): diarrea crónica asociada con dolor abdominal. Para tener IBS, un paciente debe haber experimentado el inicio de los síntomas 6 meses antes del diagnóstico y debe tener dolor o malestar abdominal recurrente al menos un día por semana en los últimos tres meses, asociado con dos o más de los siguientes: mejoría con la defecación; inicio asociado con un cambio en la frecuencia de las deposiciones; inicio asociado con un cambio en la forma de las heces. Una vez que se diagnostica el IBS, se puede clasificar además sobre la base del síntoma predominante del paciente: diarrea (IBS-D), estreñimiento (IBS-C) o mixto (IBS-M).

Diarrea funcional: diarrea crónica en un paciente que no cumple los criterios para IBS, y para la cual no se puede determinar otra causa. Este tipo de diarrea también puede denominarse diarrea idiopática crónica.

- 5 Diarrea malabsortiva: diarrea causada por una enteropatía como la enfermedad celíaca (esprúe celíaco) y giardiasis, que se caracteriza por exceso de gases, esteatorrea y/o pérdida de peso.

- 10 Diarrea inducida por fármacos: diarrea causada por un fármaco o tratamiento para un estado patológico no relacionado, como quimioterapia, radioterapia, terapia con antibióticos, terapia antiulcerosa y terapias a base de hierbas.

Diarrea por intolerancia alimentaria: diarrea asociada a la ingesta dietética, como lactosa, sucedáneos del azúcar u otras sustancias alimentarias.

- 15 Particularmente común es la diarrea asociada con el IBS, una diarrea crónica, también conocida como diarrea predominante del IBS o simplemente "IBS-D". Algunos investigadores reivindicaron haber identificado un subconjunto de IBS-D, enterocolitis mastocítica, que definieron como un paciente que tiene más de 20 mastocitos por campo de alta potencia, sobre la base de un promedio de 10 campos de alta potencia, para al menos 2 piezas de biopsia separadas de partes aleatorias de la mucosa intestinal, utilizando un aumento original de X400, un objetivo con un aumento de X40 y un ocular con un aumento de 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.

- 25 Las dosis efectivas usadas en los tres modelos de hipersensibilidad colónica en ratas se convirtieron en dosis efectivas en seres humanos usando la información de la Guía para la industria de la FDA. "Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers" (julio 2005) por U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research CDER. Por ejemplo, las dosis de 0,25 mg/kg de cetirizina y 0,6 mg/kg de famotidina se duplican porque las dosis se administran dos veces al día. Luego, se utilizan las pautas de la FDA para traducir las dosis a dosis equivalentes en seres humanos de 4,82 mg de cetirizina y 11,6 mg de famotidina.

- 35 La cetirizina se puede usar en una cantidad de 2,0 a 7,0 mg por dosis, incluidos 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5 y 7,0 mg por dosis. Preferiblemente, la cetirizina se administra 1, 2, 3 o 4 veces por día. La cetirizina se puede administrar como una formulación inyectable, por ejemplo, por vía intravenosa, intraparenteral o intramuscular; por vía transdérmica, a través de un parche transdérmico; o, preferiblemente, 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, formulaciones inhaladas, epidurales, subcutáneas, en aerosol nasal, transmucosales e intradérmicas.

- 40 La famotidina se puede usar en una cantidad de 3,0 a 15,0 mg por dosis, incluidos 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 10,0, 10,5, 11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0, 13,5, 14,0, 14,5 y 15,0 mg por dosis. Preferiblemente, la famotidina se administra 1, 2, 3 o 4 veces por día. La famotidina se puede administrar como una formulación inyectable, por ejemplo, por vía intravenosa, intraparenteral o intramuscular; por vía transdérmica, a través de un parche transdérmico; o, preferiblemente, 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, formulaciones inhaladas, epidurales, subcutáneas, en aerosol nasal, transmucosales e intradérmicas.

- 50 Los pacientes a menudo responden al tratamiento en 48 a 72 horas. Sin embargo, el tratamiento debe llevarse a cabo durante un período 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 la 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 del IBS-D, el tratamiento debe continuarse indefinidamente.

- 55 Preferiblemente, la cetirizina y la famotidina 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 orales, sublinguales o bucales), cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura y gelatina blanda), parches y películas transmucosales y sublinguales, paquetes de polvo predosificados y sobres, soluciones o suspensiones acuosas aromatizadas y/o edulcoradas. Dado que la diarrea suele estar asociada con la deshidratación, las soluciones o suspensiones acuosas aromatizadas y/o edulcoradas pueden ser soluciones de rehidratación oral, o soluciones que también contienen sodio y glucosa o un sacárido que contiene glucosa, en cantidades de 250 ml, 500 ml o 1 litro de líquido. Además, se puede proporcionar un paquete de polvo predosificado que contenga los antagonistas de los receptores, junto con sodio (por ejemplo, como cloruro de sodio) y glucosa o un sacárido que contenga glucosa, y opcionalmente otros excipientes, aromatizantes y/o edulcorantes, que se puede mezclar fácilmente

con agua antes de su consumo. Preferiblemente, la forma de dosificación unitaria oral está presente como una dosificación de una vez al día.

Los ejemplos de formas de dosificación oral incluyen un comprimido que contiene famotidina, en una cantidad de 3,0, 5,0, 7,5, 10,0, 12,5 o 15,0 mg, como núcleo, y un recubrimiento de cetirizina, en una cantidad de 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0 o 7,0 mg. Otro ejemplo incluye una cápsula que contiene gránulos de famotidina y cetirizina en una matriz soluble en agua. En otro ejemplo, tanto la famotidina como la cetirizina están presentes como una mezcla en una matriz, ya sea como un comprimido o dentro de una cápsula.

También se pueden proporcionar otras formas de dosificación unitaria, que contienen tanto cetirizina como famotidina. Por ejemplo, puede proporcionarse una formulación inyectable que contenga una solución o suspensión estéril, incluida la formulación para administración por vía intravenosa, intraparenteral o intramuscular. Puede proporcionarse una forma de dosificación unitaria para administración transdérmica, a través de un parche transdérmico. Otras formas de dosificación unitaria incluyen supositorios rectales, formulaciones inhaladas, epidurales, subcutáneas, en aerosol nasal, e intradérmicas. También pueden incluirse excipientes y adyuvantes en cualquiera de las formas de dosificación unitaria, tanto orales como no orales.

Pueden proporcionarse formas de dosificación múltiple, como kits, que contienen de 2 a 30, de 3 a 25 o de 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. Preferiblemente, las formas de dosificación múltiple contienen suficientes formas de dosificación unitaria para la administración durante un período de 2 a 30, 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 pueden hidratarse para formar soluciones de rehidratación oral, o kits que contienen sodio y glucosa o un sacárido que contiene glucosa, así como otros excipientes, aromatizantes y/o edulcorantes, junto con formas de dosificación unitaria.

Ejemplos

Ejemplo 1

En un esfuerzo por comprender la eficacia potencial de los antagonistas de los receptores H1 y H2 de histamina para aliviar la diarrea, se realizó una serie de experimentos in vitro y en animales para investigar el mecanismo por el cual la terapia de combinación de famotidina y cetirizina promueve el alivio clínico de la diarrea grave y el dolor visceral.

Resultados experimentales in vitro

El primer experimento examinó el efecto de famotidina y cetirizina solas o en combinación sobre el transporte de electrolitos activos mediado por nervios a través de la mucosa colónica de rata en cámaras de Ussing. La secreción de cloruro activo se indujo mediante estimulación con campo eléctrico (EFS) a 16 Hz y los efectos de la famotidina y la cetirizina individualmente y en combinación sobre la corriente de cortocircuito (I_{sc}) inducida por EFS se evaluaron en condiciones de pinzamiento de voltaje. Los resultados se presentan como la media $\pm$ error estándar de la media (SEM). Los datos se analizaron mediante análisis de varianza de 2 vías empleando la prueba de Bonferroni para comparaciones múltiples. Los rangos de concentración de famotidina y cetirizina evaluados se eligieron en base a estudios previos publicados (Roch-Arveiller, M. et al., "In vitro effect of cetirizine on PGE 2 release by rat peritoneal macrophages and human monocytes" Agents and Actions (1994) 43:13; Liu, H. et al., "Effects of first and second generation antihistamines on muscarinic induced mucus gland cell ion transport" BMC Pharmacol. 24 de marzo de 2005;5:8; Ahrens, R. et al., "Histamine-induced chloride secretion is mediated via H2-receptors in the pig proximal colon" Inflammation Research (febrero 2003, Volumen 52, No. 2, p 79-85); Deiteren et al., "Histamine H4 and H1 receptors contribute to postinflammatory visceral hypersensitivity" Gut. dic de 2014; 63(12):1873-82).

La Figura 1 demuestra que la combinación de famotidina 10 μ M y cetirizina 5 μ M redujo la corriente de cortocircuito inducida por la estimulación por campo eléctrico. Las concentraciones bajas de famotidina (10 μ M) y cetirizina (5 μ M) no tuvieron efecto sobre el ΔI_{sc} inducido por EFS en la mucosa colónica de rata cuando los agentes se aplicaron individualmente. Sin embargo, la combinación de famotidina (10 μ M) y cetirizina (5 μ M) inhibió significativamente la ΔI_{sc} inducida por EFS. En la Figura 1, "H1R" es cetirizina, "H2R" es famotidina e "Inhib" es inhibición.

La Figura 2 muestra que mientras se observaron cambios modestos en I_{sc} a concentraciones muy altas de fármacos individuales (famotidina 200 μ M, cetirizina 100 μ M), solo la combinación de famotidina (200 μ M) y cetirizina (100 μ M) produjo una inhibición mayor del ΔI_{sc} inducido por EFS que cualquiera de los compuestos solos a estas concentraciones.

Estos experimentos demostraron que la combinación de famotidina y cetirizina inhibía significativamente el transporte de iones mediado por nervios a través de la mucosa colónica de rata. Se esperaba que la inhibición

del transporte de iones reduzca la secreción de electrolitos y agua asociada, reduciendo así la incidencia y/o la gravedad de la diarrea.

Esta primera serie de experimentos *in vitro* demostró que la combinación de dosis de cetirizina y famotidina, aunque no era efectiva individualmente, atenuaba el transporte de iones activos inducido por estimulación neural, es decir, EFS. Se realizaron estudios *in vitro* adicionales para determinar si la combinación de famotidina y cetirizina inhibía la secreción de iones activos inducida por la prostaglandina E₂ (PGE₂) o la forskolina. Estos secretagogos fueron seleccionados porque la PGE₂ media en la aparición de diarrea acuosa en respuesta a un insulto inflamatorio de bajo grado y la forskolina porque activa selectivamente todas las formas de secreción intestinal mediadas por AMPc.

Las condiciones experimentales *in vitro* fueron idénticas a las descritas anteriormente excepto que no se usó estimulación con campo eléctrico. En su lugar, se aplicó PGE₂ (prostaglandina E₂) o forskolina al lado serosal de la preparación de la mucosa para inducir un aumento en Isc como una indicación electrofisiológica del transporte de iones activos netos a través de la mucosa colónica. El aumento en el transporte de iones activos se calculó como la diferencia entre el Isc máximo y el Isc de la línea base dividido por 0,6 (área de tejido expuesto en cm²). Los datos se representan como media $\pm$ SEM. Los datos se analizaron utilizando ANOVA de 1 vía seguido de una prueba posterior de Bonferroni.

La Figura 3 demuestra que a concentraciones de famotidina 6 μ M y cetirizina 3 μ M, ningún fármaco solo fue efectivo; sin embargo, la combinación de famotidina y cetirizina a estas concentraciones inhibió significativamente (31,8 %) los cambios inducidos por PGE₂ en Isc. Los datos mostraron significación estadística a niveles de $P < 0,001$ de combinación en comparación con el vehículo, $P < 0,001$ de combinación en comparación con cetirizina 3 μ M y $P < 0,05$ de combinación en comparación con famotidina 6 μ M.

De forma similar a los resultados observados para el tratamiento con PGE₂, a concentraciones de famotidina 6 μ M y cetirizina 3 μ M, cada fármaco solo fue mínimamente efectivo para inhibir los cambios inducidos por forskolina en Isc. Sin embargo, la Figura 4 muestra que la combinación de famotidina 6 μ M y cetirizina 3 μ M inhibió significativamente (22,0 %) los cambios inducidos por forskolina en Isc. Los datos mostraron significación estadística a niveles de $P < 0,001$ de combinación en comparación con el vehículo, $P < 0,5$ de combinación en comparación con cetirizina 3 μ M y $P < 0,05$ de combinación en comparación con famotidina 6 μ M.

Tomados en conjunto, estos datos demuestran que la famotidina y la cetirizina en combinación atenúan los cambios inducidos por PGE₂ e inducidos por forskolina en Isc de rata a través de la mucosa colónica de rata aislada; estos resultados son consistentes con los observados para la estimulación con campo eléctrico de Isc como se muestra en la Figura 2.

Resultados experimentales in vivo

El primer estudio *in vivo* evaluó la eficacia de famotidina y cetirizina solas y en combinación sobre el dolor visceral usando estrés por evitación de agua crónico (WAS), un modelo animal experimental de hipersensibilidad visceral inducida por estrés. Se aclimataron ratas Fischer macho (250-300 g) a las instalaciones para animales, el laboratorio y los manipuladores de animales durante 2 semanas antes de la exposición al estresor crónico. Las ratas se sacaron de su jaula y se colocaron en una plataforma rodeada de agua durante 1 hora. Este procedimiento se realizó diariamente durante 10 días. Como verificación de que las ratas no se habituaron al factor estresor diario, se evaluó la producción de gránulos fecales (FPO) durante cada exposición WAS para verificar el efecto del estrés en el flujo autónomo.

Veinticuatro horas después de la exposición al último día de WAS (día 10), se usó una respuesta conductual visceromotora (VMR) a la distensión colorrectal (CRD) para evaluar la sensibilidad colónica. La VMR se cuantificó como el número de contracciones abdominales en respuesta a presiones graduadas (0, 20, 40 y 60 mmHg) de CRD isobárica que se administraron de forma aleatoria. Inmediatamente después de VMR a CRD, se sacrificó a las ratas y se recogió sangre terminal para un posible análisis PK. Las ratas recibieron dosis por vía oral, dos veces al día, durante 3,5 días con control de vehículo o con cetirizina y famotidina solas o en combinación. La dosis final se administró 1 hora antes de la evaluación de la sensibilidad colónica. Los datos se representan como media $\pm$ SEM. Los datos se analizaron usando análisis de varianza de 2 vías seguido por una prueba de Bonferroni para comparaciones múltiples. Los rangos de concentración de famotidina y cetirizina evaluados se eligieron en base a estudios previos publicados (Roch-Arveiller, M. et al., "In vitro effect of cetirizine on PGE 2 release by rat peritoneal macrophages and human monocytes" Agents and Actions (1994) 43:13; Liu, H. et al., "Effects of first and second generation antihistamines on muscarinic induced mucus gland cell ion transport" BMC Pharmacol. 24 de marzo de 2005;5:8; Ahrens, R. et al., "Histamine-induced chloride secretion is mediated via H2-receptors in the pig proximal colon" Inflammation Research (febrero 2003, Volumen 52, No. 2, p 79-85); Deiteren et al., "Histamine H4 and H1 receptors contribute to postinflammatory visceral hypersensitivity" Gut. dic de 2014; 63(12):1873-82).

El estrés diario por evitación de agua aumentó consistentemente el número de gránulos fecales. La administración de cetirizina y famotidina, solas o en combinación, no tuvo efectos sobre la producción fecal y, por lo tanto, no alteró en sí misma los niveles de estrés para confundir los datos.

5 La Figura 5 muestra que, a las dosis más bajas ensayadas, la administración de famotidina (0,3 mg/kg) y cetirizina (0,15 mg/kg) solas o en combinación no tuvo efecto sobre la hipersensibilidad colónica. En la Figura 5: Fam = famotidina; CET = cetirizina; n = número de animales.

10 A una dosis mayor de la combinación de famotidina (0,6 mg/kg) y cetirizina (0,25 mg/kg), se observó un aumento del efecto inhibitor sobre la hipersensibilidad colónica en comparación con cualquiera de los tratamientos solos. La Figura 6 muestra que, a estas dosis, ningún fármaco solo tuvo efecto, mientras que la combinación de famotidina y cetirizina aumentó el efecto inhibitor en un 19,2 %. En la Figura 6: †††† = $p < 0,0001$ para la combinación en comparación con el vehículo; ** = $p < 0,01$ y **** = $p < 0,0001$ para la combinación en comparación con famotidina; y # = $p < 0,05$ y ### = $p < 0,001$ y ##### = $p < 0,0001$ para la combinación en comparación con cetirizina.

15 En un segundo modelo de roedor, se empleó ácido acético diluido para simular la irritación colónica con el fin de examinar los efectos potenciales de la famotidina y la cetirizina. Se aclimataron ratas macho Sprague-Dawley (290-360 g) a las instalaciones para animales durante 2 semanas antes de someterlas a una sensibilización colónica aguda. A las ratas se les administró una dosis oral de control de vehículo, famotidina (0,6 mg/kg), cetirizina (0,25 mg/kg) o la combinación de famotidina y cetirizina durante 3,5 días, dos veces por día. La dosis final se administró 1 hora antes de la evaluación de la sensibilidad colónica. Se infundió ácido acético diluido (1,5 ml de ácido acético al 0,6 %) en el colon medio a distal 1 hora antes de la evaluación de la sensibilidad colónica. Una hora después de la infusión colónica de ácido acético, se usó un VMR a CRD para evaluar la sensibilidad colónica. La VMR se cuantificó como el número de contracciones abdominales en respuesta a presiones graduadas (0, 20, 40 y 60 mmHg) de CRD isobárica que se administraron de forma aleatoria. Los datos fueron analizados usando ANOVA de 2 vías seguido por una prueba de Bonferroni para comparaciones múltiples. La Figura 7 demuestra que la combinación de famotidina y cetirizina, pero ninguno de los dos fármacos solos, indujo una inhibición significativa (26,7 % de inhibición a 40 mm Hg y 17,8 % de inhibición a 60 mm Hg) de la hipersensibilidad colónica inducida por ácido acético. En la Figura 7: * = $p < 0,05$ y *** = $p < 0,001$ para la combinación en comparación con el vehículo; # = $p < 0,05$ y ## = $p < 0,001$ para la combinación en comparación con famotidina

35 En el tercer modelo de roedor, se usó ácido 2,4,6-trinitrobencenosulfónico (TNBS) para inducir colitis aguda en ratas adultas. Se aclimataron ratas macho Sprague-Dawley (260-310 g) a las instalaciones para animales durante 2 semanas antes de someterlas a una sensibilización crónica. Después de un ayuno nocturno, se indujo una colitis aguda mediante una infusión intracolónica diaria de 0,5 mL de TNBS (50 mg/kg en etanol al 25 %) durante 7 días. La inflamación inducida por TNBS se evaluó a través del índice de actividad de la enfermedad (DAI) para cada uno de los 7 días posteriores a la infusión de TNBS.

40 En el estudio de TNBS, la hipersensibilidad colónica se evaluó mediante VMR a CRD en el día 15 después de TNBS. Las ratas se sometieron a 3 distensiones colónicas a 40 mm Hg, y los animales que demostraron 18 o más contracciones abdominales durante cualquiera de los períodos de distensión se designaron como calificadores y se les permitió continuar con el estudio. Los animales que demostraron menos de 18 contracciones abdominales fueron designados como no calificadores y se eliminaron del estudio. La evaluación de la hipersensibilidad colónica final se realizó en animales calificados entre de 28 a 30 después del TNBS a través de VMR a CRD con presiones de distensión graduadas de 0, 20, 40 y 60 mm Hg administradas de manera aleatoria.

50 A las ratas se les dosificó por vía oral 0,25 mg/kg de cetirizina o 0,6 mg/kg de famotidina dos veces por día durante 3,5 días o cetirizina y famotidina en combinación a la misma dosis y programa. La dosis final se administró 1 hora antes de la evaluación final de la sensibilidad colónica.

55 Los resultados mostrados en la Figura 8 demuestran un efecto sobre la inhibición de la hipersensibilidad colónica posinflamatoria inducida por TNBS por la combinación de cetirizina y famotidina. Ni la cetirizina sola ni la famotidina sola mostraron ningún efecto, pero la combinación de famotidina y cetirizina disminuyó significativamente la hipersensibilidad colónica a 40 mm Hg CRD (inhibición del 38,5 %) y 60 mm Hg CRD (inhibición del 28,3 %). En la Figura 8 * = $p < 0,05$ y *** = $p < 0,001$ para la combinación en comparación con el vehículo; # = $p < 0,05$ y ##### = $p < 0,001$ para la combinación en comparación con famotidina; y † = $p < 0,05$ y ††† = $p < 0,001$ para la combinación en comparación con cetirizina.

Los datos *in vitro* e *in vivo* demuestran que la combinación de cetirizina y famotidina atenúa eficazmente la hipersensibilidad colónica en múltiples modelos de hipersensibilidad colónica en roedores que se asemejan al fenotipo de IBS.

Ejemplo 2

Se administró una dosificación baja de cetirizina y famotidina a pacientes que padecían diarrea o IBS con diarrea. Los pacientes recibieron 7 mg de cetirizina y 15 mg de famotidina una vez por día durante cuatro semanas. La cetirizina y la famotidina se administraron una vez por día como una sola pastilla. La tabla a continuación muestra el número de deposiciones (BM) por día antes y después de comenzar el tratamiento. Se consideró que los pacientes que tenían una puntuación de dolor inferior a tres (en una escala de 1-10) antes de recibir tratamiento tenían diarrea idiopática crónica. Se consideró que los pacientes que tenían una puntuación de dolor de tres o más tenían IBS-D.

Tabla 2: Resultados de pacientes con dosis bajas

Paciente	Diarrea			Puntuación de dolor (1-10)		Puntuación de heces de Bristol (1-7)	
	BM antes	BM después	Reducido? (S/N)	Antes de Rx	Después de Rx	Antes de Rx	Después de Rx
1	4	1	S	2	1	6	4
2	5-7	4	S	5	4	7	4
3	3-4	3-4	N	5	5	7	7
4	8-9	3	S	8	2	7	6
5	5-7	4	S	3	2	7	6
6	10-12	3-4	S	2	2	7	4
7	5-6	1-2	S	7	6	7	4
8	4-6	3	S	1	1	7	4
9	4-6	2	S	10	1	7	4
10	3-4	2	S	1	1	7	5

Como se muestra en la tabla 2 anterior, 9 de 10 pacientes mostraron resultados positivos para la reducción de la diarrea. De los pacientes identificados por tener IBS-D (pacientes 2, 3, 4, 5, 7 y 9), todos, menos un paciente, mostraron una mejoría, con 5 de los 6 pacientes mostrando una mejoría en su puntuación de dolor.

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.

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.

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 (Dec. 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.

Barbars G, De Giorgio et al. "New pathophysiological mechanisms in irritable bowel syndrome" Aliment Pharmacol Ther (2004) 20(suppl. 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.
- 5 Barbara G, Stanghellini V et al. "Functional gastrointestinal disorders and mast cells: implications for therapy" *Neurogastroenterol Motil* (2006) 18:6-17.
- Halvorson HA et al. "Postinfectious irritable bowel syndrome-a meta-analysis" *Am J Gastroenterol* (2006) 101:1894-1899.
- 10 Posserud I et al. "Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome" *Gut* (2007) 56:802-808.
- 15 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.
- 20 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.
- 25 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.
- 30 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.
- 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.
- 35 Thabane M, Marshall JK, "Post-infectious irritable bowel syndrome" *World J Gastroenterol*. (2009) 15(29):3591-3596.
- 40 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.
- 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.
- 45 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.
- 50 Theoharides TC, Shahrzad A, Chen J, Huizinga J, "Irritable Bowel Syndrome and the Elusive Mast Cell" *Am J Gastroenterol* (2012) 107:727-729.
- Smith MJ, "IBS remains a mysterious disorder with few effective Remedies" *Gastroenterology and Endoscopy News* (abril 2012) Vol. 63:4.
- 55 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.
- 60 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.
- 65 Martinez C, Lobo B, et al. "Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: an organic disorder with structural abnormalities in the jejunal epithelial barrier" *Gut* (2012) [Epub antes de impresión: 25 de mayo de 2012].

- 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.
- 5 Theoharides TC, Asadi S, Chen J, Huizinga JD, "Irritable bowel syndrome and the elusive mast cells" Am J Gastroenterol (2012) 107(5):727-729.
- 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) 10 13(22):3027-3030.
- Juckett G, Trivedi R, "Evaluation of chronic diarrhea" American Family Physician [serie en línea]. 15 de noviembre, 2011,84(10):1119-1126.
- 15 Diarrhea [recurso electrónico] / National Digestive Diseases Information Clearinghouse. (2011). Bethesda, MD: U.S. Dept. of Health and Human Services, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
- Forbes D, O'Loughlin E, Scott R, Gall D, "Laxative abuse and secretory diarrhoea" Arch Dis Child (1985) 20 60(1):58-60.
- DuPont, H.L. et al., "Diarrhea", National Digestive Diseases Information Clearinghouse, enero de 2012.
- Lever, D. D., et al., "Acute Diarrhea", Center for Continuing Education publications: Disease Management Project, Cleveland Clinic, 1 de agosto, 2010.
- 25 H2 blockers, MedlinePlus®, U.S. National Library of Medicine, NIH, actualizado: 11 de agosto, 2011.
- Runge et al. "Histamine antagonists in the treatment of acute allergic reactions" Ann Emerg Med (mar. 1992) 30 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.
- 35 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.
- 40 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.
- Valent P "Mast cell activation syndromes: definition and classification" Allergy (2013) [Epub antes de la impresión 15 de feb. 2013].
- 45 Sander, L. E. et al., "Selective Expression of Histamine Receptors H1R, H2R, and H4R, but Not H3R, in the Human Intestinal Tract." Gut 55.4 (2006): 498-504. PMC. Web. 5 de dic. 2016.
- 50 Roch-Arveiller, M. et al., "in vitro effect of cetirizine on PGE 2 release by rat peritoneal macrophages and human monocytes" Agents and Actions (1994) 43:13.
- Ahrens, R. et al., "Histamine-induced chloride secretion is mediated via H2-receptors in the pig proximal colon" Inflammation Research (febrero de 2003, Volumen 52, Número 2, p 79-85).
- 55 Zhang et al., "Mast Cells and Irritable Bowel Syndrome: From the Bench to the Bedside" J Neurogastroenterol Motil. 30 de abril de 2016;22(2):181-92.
- Liu, H. et al., "Effects of first and second generation antihistamines on muscarinic induced mucus gland cell ion transport" BMC Pharmacol. 24 de marzo de 2005;5:8.
- 60 Deiteren et al., "Histamine H4 and H1 receptors contribute to postinflammatory visceral hypersensitivity" Gut. dic; de 2014 63(12):1873-82.
- 65 "Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers" (julio 2005) por U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research CDER.

REIVINDICACIONES

1. Cetirizina y famotidina para su uso en un método para tratar la diarrea o el IBS-D en un paciente, que comprende:
5 administrar la cetirizina y la famotidina, en donde la cetirizina se administra en una dosis de 2,0-7,0 mg por día y la famotidina se administra en una dosis de 3,0-15,0 mg por día.
2. Cetirizina y famotidina para su uso según la reivindicación 1, en donde la cetirizina se administra en una
10 dosis de 3,0-6,0 mg por día y la famotidina se administra en una dosis de 5,0-14,0 mg por día.
3. Cetirizina y famotidina para su uso según la reivindicación 1 o 2, en donde la cetirizina se administra en una
dosis de 4,5-5,5 mg por día y la famotidina se administra en una dosis de 11,0-13,0 mg por día.
4. Cetirizina y famotidina para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el paciente
15 tiene diarrea crónica y/o IBS-D y/o diarrea aguda.
5. Cetirizina y famotidina para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la cetirizina
y la famotidina se administran simultáneamente.
20
6. Cetirizina y famotidina para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la cetirizina
y la famotidina se administran una vez por día durante al menos 2 días, preferiblemente en donde la cetirizina
y la famotidina se administran una vez por día durante al menos 7 días.
7. Cetirizina y famotidina para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el paciente
25 no tiene enterocolitis mastocítica.
8. Cetirizina y famotidina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la
cetirizina y la famotidina están comprendidas en una composición farmacéutica.
30
9. Cetirizina y famotidina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el
paciente tiene diarrea seleccionada del grupo que consiste en: diarrea secretora, diarrea osmótica, diarrea
inflamatoria, diarrea funcional, diarrea por malabsorción, diarrea inducida por fármacos, diarrea por intolerancia
alimentaria e IBS-D.
35
10. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la diarrea, que comprende:
2,0-7,0 mg de cetirizina, y
40 3,0-15,0 mg de famotidina.
11. La composición farmacéutica según la reivindicación 10, en donde la composición comprende 3,0-6,0 mg
de cetirizina y 5,0-14,0 mg de famotidina.
12. La composición farmacéutica según la reivindicación 10 u 11, en donde la composición comprende 4,5-5,5
45 mg de cetirizina y 11,0-13,0 mg de famotidina.
13. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 10-12, en donde la composición
es una forma de dosificación oral.
50
14. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 10-13, en donde la composición
es una forma de dosificación unitaria.
15. La composición farmacéutica según la reivindicación 14, en donde la forma de dosificación unitaria
55 comprende al menos un comprimido o cápsula; y/o
en donde la forma de dosificación unitaria comprende además sodio y glucosa o un sacárido que contiene
glucosa; y/o
60 en donde la forma de dosificación unitaria comprende además una solución de rehidratación oral; y/o
en donde la forma de dosificación oral comprende una pluralidad de formas de dosificación unitaria.

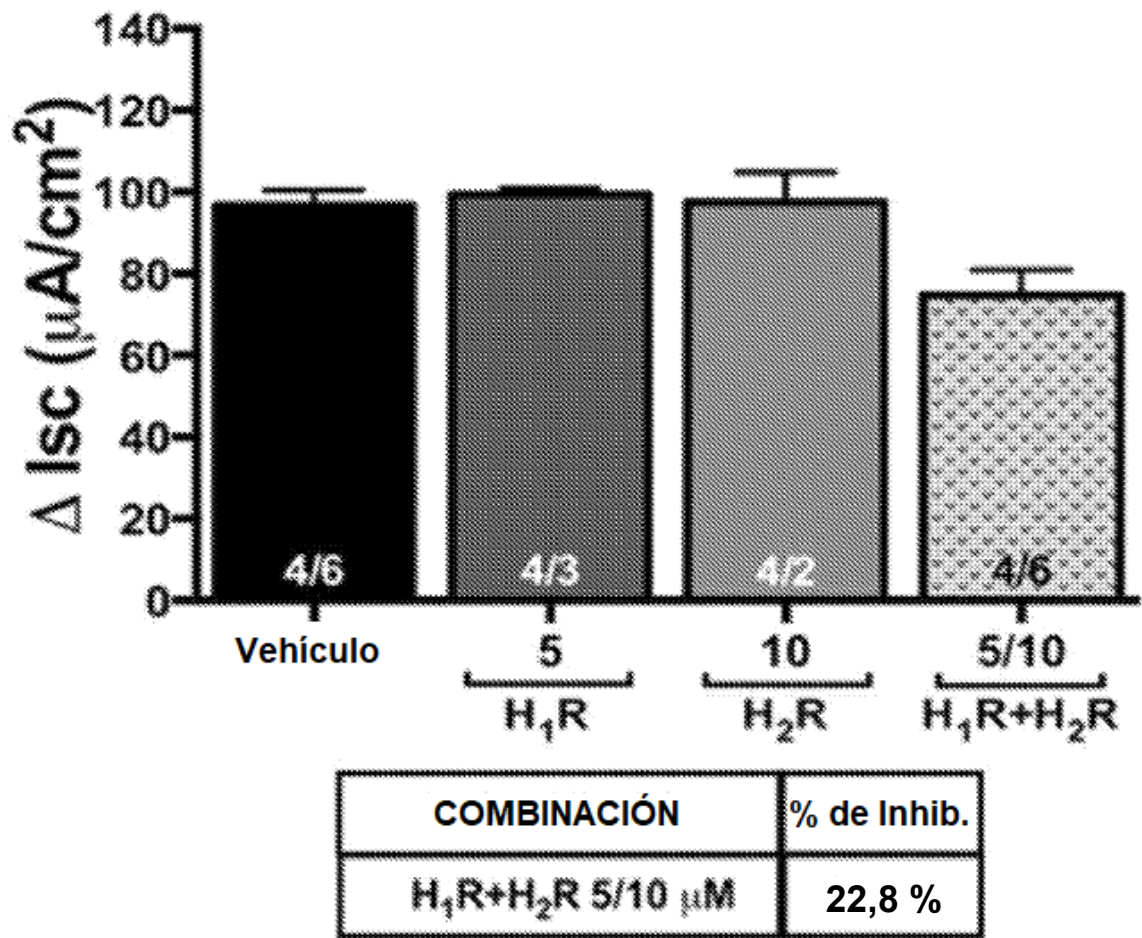


FIG. 1

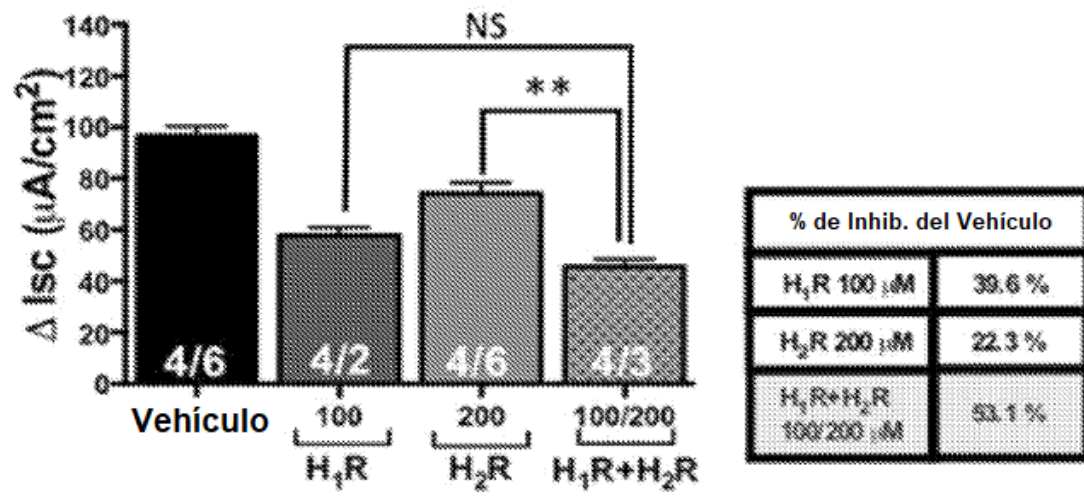


FIG. 2

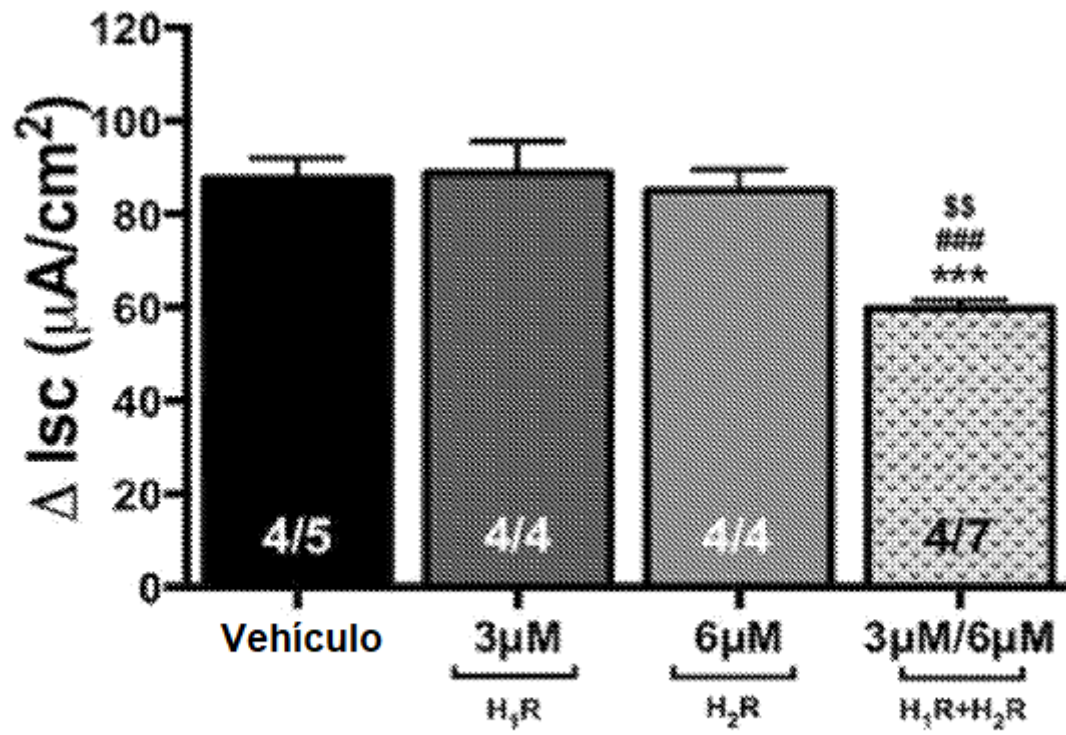


FIG. 3

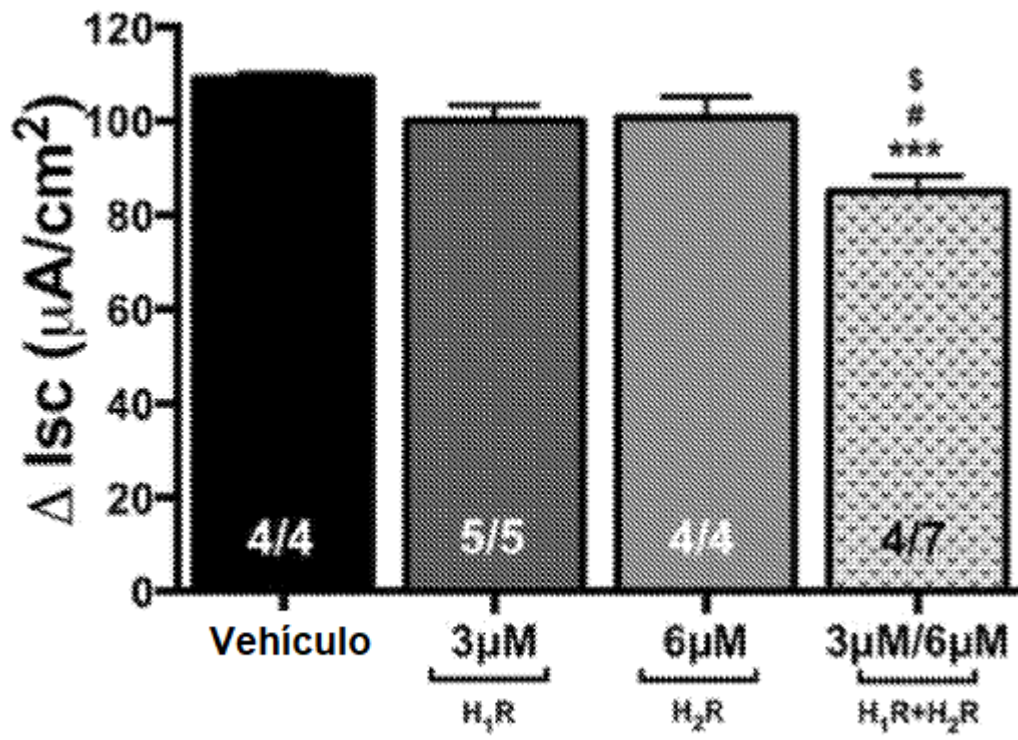


FIG. 4

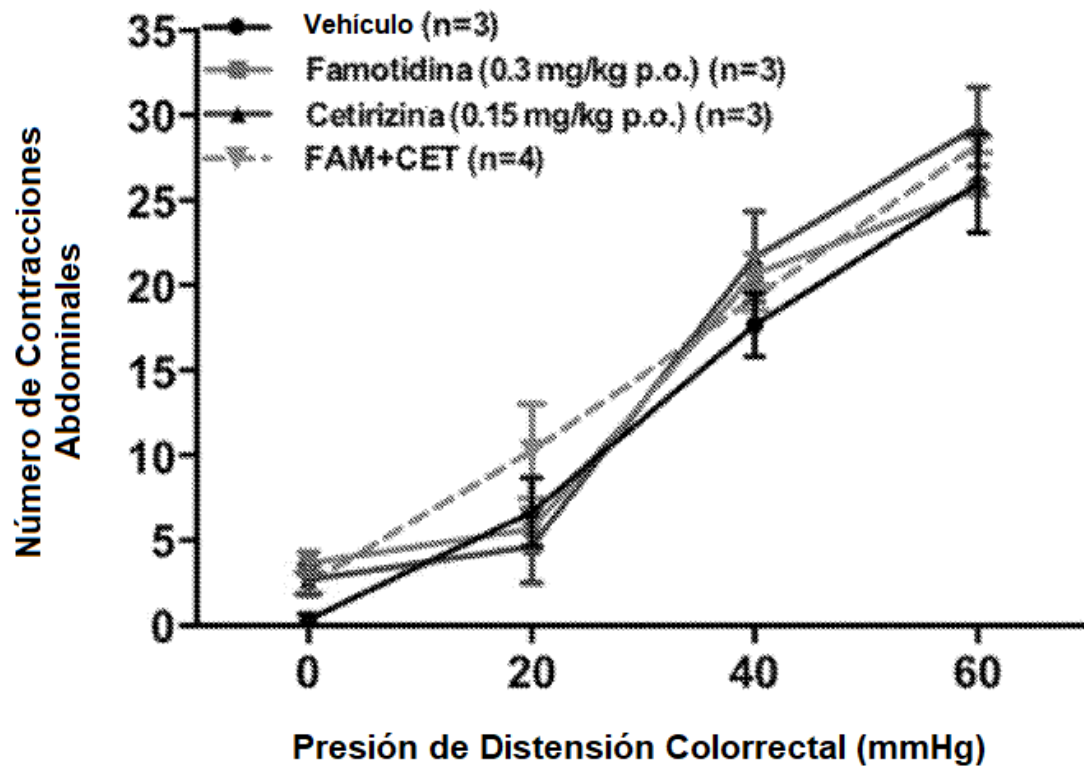


FIG. 5

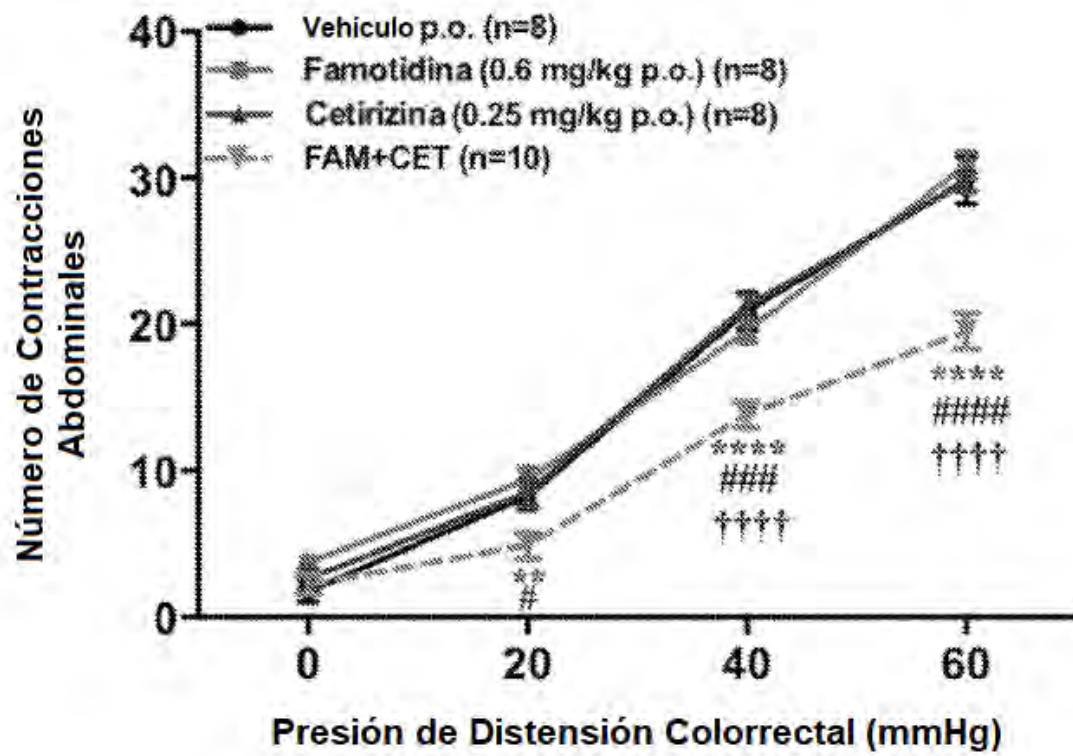


FIG. 6

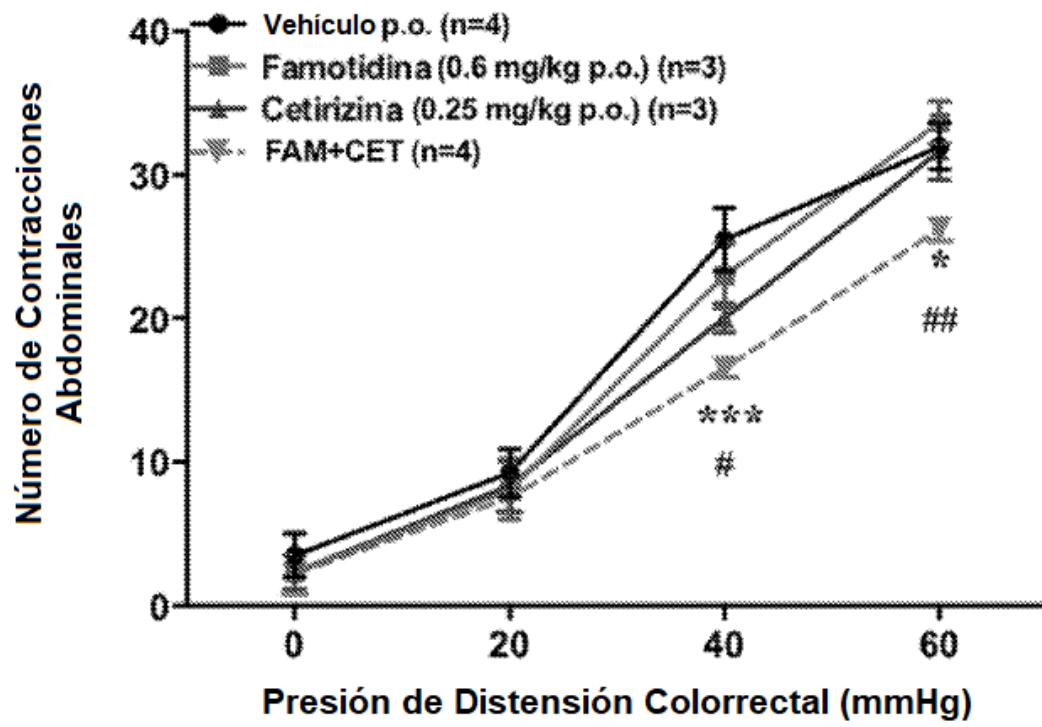


FIG. 7

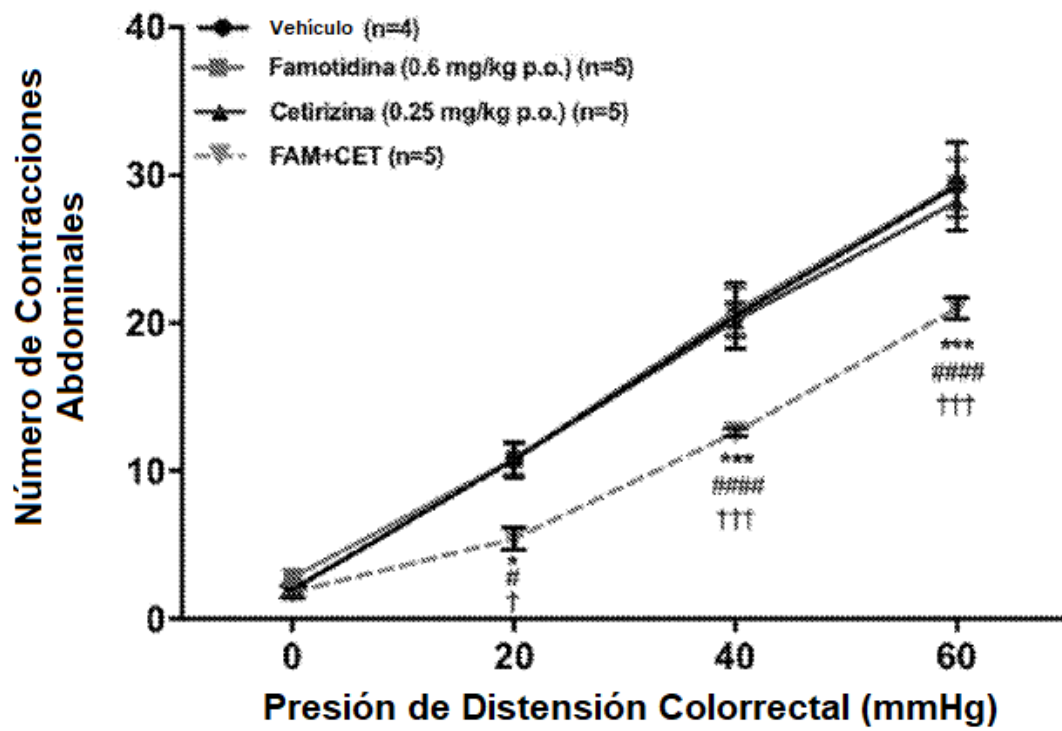


FIG. 8