



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 279 573**

51 Int. Cl.:
A61K 31/60 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61P 1/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **98918987 .3**
86 Fecha de presentación : **07.05.1998**
87 Número de publicación de la solicitud: **0980246**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **23.02.2000**

54 Título: **Terapia para el estreñimiento.**

30 Prioridad: **07.05.1997 AU PO6653/97**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.08.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.08.2007

73 Titular/es: **Thomas Julius Borody**
144 Great North Road
Five Dock, NSW 2046, AU

72 Inventor/es: **Borody, Thomas Julius**

74 Agente: **Torner Lasalle, Elisabet**

ES 2 279 573 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

Tratamiento del estreñimiento.

5 **Campo de la técnica**

Esta invención se refiere a medicamentos para el tratamiento de trastornos del intestino caracterizados por estreñimiento. Dichos trastornos incluyen segmentos del Síndrome del Intestino Irritable (Irritable Bowel Syndrome (IBS)) caracterizados por estreñimiento, pseudo-obstrucción crónica, síndrome de hinchamiento abdominal y estreñimiento funcional. Los síntomas incluyen dolor abdominal, estreñimiento, hinchamiento, reflujo ácido, flatulencia, náuseas y vómitos, apatía crónica y trastornos del sueño.

Antecedentes

El estreñimiento es un estado muy común en el oeste, afectando aproximadamente al 20% de la población. Sin embargo, hasta la fecha no hay ninguna terapia efectiva. El estreñimiento crónico es un estado reducido en gran parte a las mujeres y es de etiología desconocida. La dieta, la psicología, los trastornos de motilidad y la displasia nerviosa entérica han sido identificados como las causas o los factores posibles. La patogénesis del síndrome del intestino irritable también ha sido desconocida hasta la fecha. Los tratamientos convencionales han sido insatisfactorios como lo demuestran el gran número de terapias disponibles y recomendadas con el tiempo. Estas han incluido psicoterapia, regímenes dietéticos, y laxantes. Hasta la fecha, no hay evidencia de que ninguna de dichas terapias ejerza ninguna influencia en el mecanismo que subyace en el trastorno y por ello la curación no es posible.

En general, por consiguiente, el tratamiento del estreñimiento y el hinchamiento así como la pseudo-obstrucción y el estreñimiento funcional dependen todavía de uso crónico de laxantes. Efectivamente, ha habido pequeños intentos de tratar cualquier estado pato-psicológico subyacente, ya que el estado subyacente no es todavía conocido. Sin embargo, tal como se ha descrito por TJ Borody y col. (Oral vancomycin can reverse idiopathic constipation, *Gastroenterology* (1989) 96 52A) hay alguna evidencia de que en los pacientes con estreñimiento la flora del intestino anormal puede ser invadida por bacterias patogénicas no caracterizadas que fabrican falsos neurotransmisores que se unen a los nervios y fibras musculares del sistema nervioso entérico y afectan a la motilidad intestinal. El estreñimiento y la pseudo-obstrucción pueden ser el resultado de una infección. A partir de las observaciones clínicas y la respuesta a antibióticos es aparente que más a menudo que no, el estreñimiento es causado por una infección de la flora entérica normal por bacterias que fabrican sustancias de tipo endorfina.

Sin embargo, el uso de antibióticos en una base a largo plazo ha sido de poca ayuda para solucionar el problema del estreñimiento debido a sus efectos secundarios potenciales. Por ejemplo, la vancomicina es neurotóxica. Además, los costes de dichos antibióticos podrían ser prohibitivos para el paciente.

Más recientemente, la colchicina, un fármaco utilizado durante varias décadas en el tratamiento de la gota y del que se conoce que causa diarrea, ha sido ensayada en el estreñimiento severo (GN Verne y col.: Colchicine is an effective treatment for patients with severe idiopathic constipation, *Gastroenterology* (1995) 108 A705). Sin embargo, la colchicina administrada sola en las dosis descritas en la bibliografía es peligrosa a largo plazo ya que causa daño en los músculos y los nervios (miopatía y neuropatía) y por consiguiente no es de uso práctico en el estreñimiento crónico. En una menor dosis es insuficiente en la mayoría de los pacientes para estimular la defecación. De ahí, que la colchicina por sí misma sea de interés clínico pero no de uso práctico para este grupo de trastornos.

La patente australiana no. 652191 describe la utilidad de derivados del ácido salicílico en el tratamiento de trastornos del intestino incluyendo estreñimiento. Sin embargo, sólo dosis mayores de 1,0 y 1,5 g de derivados de ácido amino-salicílico aliviaron de forma efectiva los síntomas del estreñimiento y el porcentaje de pacientes cuyo estreñimiento realmente mejoró con la administración de derivados de ácido amino salicílico sólo es relativamente bajo.

El artículo "The Effect of Sulfasalazine and Colchicine Treatment on Vertebral Involvement", 7º Congreso Mediterráneo de Reumatología (1995), Ediciones Monduzzi (Bologna, Italia), M. Calguneri y col., páginas 181-184, describe una combinación de colchicina y el derivado de ácido amino salicílico sulfasalazina para el tratamiento de la implicación vertebral en pacientes con espondilitis anquilosante. No hay ninguna sugerencia de dicha combinación pueda ser útil en el tratamiento o la prevención del resfriado.

De acuerdo con ello, continua existiendo una necesidad de una terapia efectiva para el estreñimiento. Constituye un objeto de la presente invención el proporcionar una composición y un método para el tratamiento del estreñimiento.

Descripción de la invención

La presente invención surge de observaciones del inventor de que el tratamiento de pacientes con colchicina para el estreñimiento, aunque efectivo, requiere altas dosis al igual que el tratamiento con derivados de ácido amino salicílico. Fue sólo con la combinación de ambos agentes a dosis menores cuando se observó que dicha combinación produce los mejores resultados hasta la fecha para el paciente. El efecto clínico en los síntomas de los trastornos de intestino caracterizados por el estreñimiento, por administración combinada a bajas dosis del derivado de ácido amino salicílico olsalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y colchicina, es sorprendentemente mayor que el que

ES 2 279 573 T3

se esperaría de una suma de los efectos conocidos de administración de las mismas dosis tanto del derivado de ácido amino-salicílico como de colchicina solos.

5 De este modo, en una primera realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que incluye o consiste en entre 0,1 mg y 3 mg de colchicina y entre 100 mg y 1000 mg de olsalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

10 En una segunda realización, la invención proporciona el uso de entre 0,1 mg y 3 mg de colchicina y entre 100 mg y 1000 mg de olsalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis del estreñimiento.

15 La invención proporciona además un medicamento que consiste en un envase que incluye una pluralidad de medicamentos de acuerdo con la invención y un medicamento consiste en un kit que comprende una pluralidad de recipientes, siendo los contenidos de al menos dos de dichos recipientes diferentes entre sí en todo o en parte, en donde al menos uno de dichos recipientes contiene entre 0,1 mg y 3 mg de colchicina, y al menos un recipiente diferente contiene entre 100 mg y 1000 mg de olsalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

20 Tal como se utiliza en la presente invención, un “derivado de ácido amino-salicílico” significa ácido 4-amino salicílico, ácido 5-amino salicílico, o una sal farmacéuticamente aceptable o prodroga del mismo.

En los medicamentos y usos de acuerdo con la invención el derivado de ácido amino-salicílico está seleccionado entre olsalazina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

25 Las composiciones de la invención pueden ser preparadas por medios conocidos en el estado de la técnica para la preparación de composiciones farmacéuticas que incluyen mezcla, trituración, homogenización, suspensión, disolución, emulsión, dispersión y, en los casos en que sea apropiado, mezcla de la colchicina y la olsalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma opcionalmente juntos con uno o más excipientes, diluyentes, soportes y adyuvantes seleccionados.

30 La composición farmacéutica de la invención puede estar en forma de un comprimido, pastilla, píldora, tableta, cápsula, cápsula de gelatina blanda, sobre u otro vehículo de combinación, elixir, polvo, incluyendo o polvo liofilizado, solución, gránulo, suspensión, emulsión, jarabe o tintura. También pueden prepararse formas de liberación lenta o de liberación retardada, por ejemplo en forma de partículas recubiertas, comprimidos multi-capas o microgránulos. La composición puede también prepararse en un envase de tipo blister para mejorar el cumplimiento.

35 Las formas sólidas para la administración oral pueden contener aglutinantes, edulcorantes, agentes desintegrantes, diluyentes, aromatizantes, agentes de recubrimiento, conservantes, lubricantes y/o agentes de retardo en el tiempo farmacéuticamente aceptables. Los aglutinantes adecuados incluyen goma de acacia, gelatina, almidón de maíz, goma de tragacanto, alginato sódico, carboximetilcelulosa o polietilen glicol. Los edulcorantes adecuados incluyen sacarosa, lactosa, glucosa, aspartame o sacarina. Los agentes desintegrantes adecuados incluyen almidón de maíz, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma de xantano, bentonita, ácido algínico o agar. Los diluyentes adecuados incluyen lactosa, sorbitol, manitol, dextrosa, caolín, celulosa, carbonato cálcico, silicato cálcico o fosfato dicálcico. Los agentes aromatizantes adecuados incluyen aceite de menta, aceite de té del Canadá, aroma de fresa, naranja o frambuesa. Agentes de recubrimiento adecuados incluyen polímeros o copolímeros de ácido acrílico y/o ácido metacrílico y/o sus ésteres, ceras, alcoholes grasos, zeína, goma laca o gluten. Conservantes adecuados incluyen benzoato sódico, vitamina E, alfa-tocoferol, ácido ascórbico, metil paraben, propil paraben o bisulfito sódico. Lubricantes adecuados incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico, oleato sódico, cloruro sódico o talco. Agentes de retardo adecuados incluyen monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

50 Formas líquidas para administración oral pueden contener, además de los anteriores agentes, un soporte líquido. Soportes líquidos adecuados incluyen agua, aceites tales como aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de girasol, aceite de cartamo, aceite de cacahuete, aceite de coco, parafina líquida, etilen glicol, propilen glicol, polietilen glicol, etanol, propanol, isopropanol, glicerol, alcoholes grasos, triglicéridos o mezclas de los mismos.

55 Las suspensiones para la administración oral pueden incluir además agentes de dispersión y/o agentes de suspensión. Agentes de suspensión adecuados incluyen carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, poli-vinil-pirrolidona, alginato de sodio o cetil-alcohol. Agentes de dispersión adecuados incluyen lecitina, ésteres de polioxietileno de ácidos grasos tales como ácido esteárico, mono- o di-oleato de polioxietileno sorbitol, -estearato o laurato, mono- o di-oleato de polioxietileno sorbitan, -estearato o -laurato y similares.

60 Las emulsiones para la administración oral pueden incluir además uno o más agentes emulsionantes. Agentes emulsionantes adecuados incluyen agentes dispersantes tal como se ha ejemplificado anteriormente o gomas naturales tales como goma de acacia o goma de tragacanto.

65 Una composición de la primera realización contiene de forma típica entre 0,1 mg y 3 mg de colchicina, de forma más típica entre 0,5 mg y 2,0 mg, incluso de forma más típica entre 0,5 mg y 1,5 mg; y entre 100 mg y 1000 mg, de forma más típica entre 200 mg y 500 mg, incluso de forma más típica entre 250 mg y 400 mg de olsalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

ES 2 279 573 T3

Para la administración como un comprimido o una cápsula, la colchicina y la olsalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma pueden ser combinadas en polvo o en forma granulada, por ejemplo por compresión en un comprimido o como un relleno para una cápsula. De forma alternativa, la composición de la primera realización puede proporcionarse en la forma de un comprimido/cápsula que contiene uno o los dos fármacos, colchicina y olsalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una forma microencapsulada. Como otra posibilidad, la composición de la primera realización puede proporcionarse en la forma de un comprimido/cápsula que contiene la colchicina o la olsalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una forma en polvo, y el otro en una forma microencapsulada. Como una posibilidad adicional, la composición de la primera realización puede ser proporcionada en la forma de un comprimido/cápsula que contiene la colchicina y la olsalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma cada uno de ellos en una forma microencapsulada. En incluso otras posibilidades, la composición de la primera realización puede proporcionarse en la forma de un comprimido que contiene la colchicina o la olsalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cápsula que contiene el otro, una cápsula que contiene uno de los dos, colchicina o olsalazina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en un comprimido del otro, o una cápsula que contiene la colchicina o la olsalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en otra cápsula que contiene el otro.

Preferiblemente, la olsalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en una forma que facilita su liberación en el intestino delgado distal. Por ejemplo, en una composición de la invención la olsalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma pueden proporcionarse con un recubrimiento entérico o puede proporcionarse en una cápsula de liberación recubierta entérica, o partículas microencapsuladas de colchicina recubiertas entéricas pueden ser colocadas dentro de una cápsula de olsalazina de liberación distal. Cuando la colchicina es administrada en una dosis relativamente alta, tal como por ejemplo 1,5 mg por día o más, es esencial que la colchicina esté recubierta de forma entérica.

Los materiales adecuados para el recubrimiento entérico pueden ser conocidos en el estado de la técnica e incluyen varias resinas sintéticas que soportan grupos carboxilo, salicilato de fenilo, y goma laca. Ejemplos de dichos materiales de recubrimiento entérico son los copolímeros de ácido metacrílico tales como ácido metacrílico - copolímeros de éster de ácido acrílico; ésteres de celulosa modificados tales como ftalato de hidroxipropil celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de etilcelulosa, succinato de hidroxipropil metilcelulosa, succinato de etil celulosa, succinato de metil celulosa y mezclas de los mismos, trimetilato de acetato de celulosa, ftalatos de éter de celulosa; y ftalato, succinato o trimetilato de acetato de polivinilo. Un recubrimiento entérico preferido es el Opadry OY-P 22920, disponible de Colorcon, 415 Moyer Blvd., West Point, PA 19486, Estados Unidos de América. Las composiciones entéricas formadoras de película están descritas, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos Nos. 4556552 y 4704295, cuyos descubrimientos se incorporan a la presente memoria por referencia.

El uso de la segunda realización proporciona el uso de la combinación de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis del estreñimiento. El estreñimiento puede estar asociado, por ejemplo, con el IBS predominante en el estreñimiento, la pseudo obstrucción o el estreñimiento funcional.

En el uso de la segunda realización, el mamífero es típicamente un humano.

En un uso de la segunda realización, la colchicina y la olsalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma pueden ser tomadas una vez, dos veces, tres veces al día o más frecuentemente. Las dosis para la colchicina pueden oscilar entre 0,5 y 5 mg por día, más típicamente entre 0,5 y 3 mg por día. La dosis de olsalazina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede variar entre 100 mg y 5 g por día, de forma más típica entre 200 mg y 4 g por día, todavía de forma más típica entre 500 mg y 2 g por día.

Normalmente, la colchicina y la olsalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma son administradas dos veces al día. Como regla general para la terapia a largo plazo la dosis puede comenzar a un nivel bajo, tal como una dosis diaria y puede elevarse a una dosis mayor, tal como dos o tres veces al día si así se requiere. La administración se lleva a cabo de forma típica durante un periodo de entre 30 días y 60 días o más, incluyendo indefinidamente durante la vida del paciente. De forma más típica, un uso de la invención da lugar al alivio de los síntomas cuando la colchicina y la olsalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administran durante un periodo de entre 60 días y 120 días. Una vez se consiga la mejora de los síntomas, puede cesarse, estrecharse, o reducirse la administración de la colchicina y de la olsalazina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, hasta dosis menores de mantenimiento durante un periodo indefinido de tiempo.

De este modo, una forma adicional de la invención proporciona un medicamento que consiste en un envase que incluye una pluralidad de medicamentos de la primera realización en dosis individuales que tienen diferentes cantidades de la colchicina y de la olsalazina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, siendo los medicamentos envasados de modo que las dosis de la colchicina y de la olsalazina o de la sal farmacéuticamente aceptable de la misma estén de acuerdo con un régimen predeterminado por una persona a la que vaya a administrarse las dosis.

Por ejemplo, los medicamentos pueden ser empaquetados en un envase tipo blister en una tira, círculo, u otra distribución que facilite la administración secuencial, con instrucciones de que los medicamentos deben ser tomados por el paciente en un orden particular, comenzando con una posición particular en el envase. Por ejemplo, si los medicamentos son empaquetados en una tira, la administración comienza de forma típica con el primer medicamento en un extremo de la tira y continua con sucesivos medicamentos envasados a lo largo de la tira, variando las composicio-

nes sucesivas de acuerdo con un régimen de dosis predeterminado. Otras distribuciones similares se sugerirán por sí mismas de forma fácil para los expertos en el estado de la técnica relevante.

Se ha postulado por el presente inventor que tanto la colchicina como la olsalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma son capaces de segregar agua en el intestino y son probablemente capaces de suprimir la flora bacteriana intestinal anormal. La colchicina tiene acción anti-tubulina y por tanto inhibe las bacterias. La olsalazina o una sal farmacéuticamente de la misma es un agente antimicrobiano conocido similar al ácido para amino salicílico.

Mejor método y otros métodos de llevar a cabo la invención

Un medicamento preferido de acuerdo con la invención consiste en 375 mg de olsalazina en una cápsula que también contiene 0,8 mg de colchicina recubierta de forma entérica. Por ejemplo, la colchicina recubierta de forma entérica puede ser obtenida por microencapsulación de una cantidad adecuada de gránulos de colchicina con Opadry OY-P 22920.

Un medicamento alternativo preferido de acuerdo con la invención es una cápsula que contiene 375 mg de olsalazina y un comprimido de 0,5 mg de colchicina recubierto de forma entérica con Opadry OY-P 22920.

En un uso preferido de acuerdo con la invención para el tratamiento del estreñimiento severo, se administró a un paciente dosis dos veces al día de 375 mg de olsalazina y de 0,8 mg de colchicina recubierta de forma entérica. La administración se continuó dos veces al día hasta que se consiguió la defecación. A un paciente con estreñimiento medio puede administrarse dosis diarias una vez al día, en la mañana, de 375 mg de olsalazina y de 0,8 mg de colchicina recubierta de forma entérica, mientras que algunos pacientes con estreñimiento obstinado pueden requerir tres dosis o más por día.

Un recubrimiento entérico de la colchicina evita que la colchicina sea absorbida en el intestino delgado y reduce el peligro de sobre dosis. De este modo se evita el peligro conocido de los serios efectos de la sobre-dosis de colchicina. En el colon, en donde la colchicina no es absorbida, actúa sobre las bacterias relevantes del estreñimiento.

Ejemplo

Composición incluyendo 375 mg de olsalazina y 0,5 mg de colchicina

A. Comprimidos de 0,5 mg de colchicina recubierta de forma entérica

Se pulverizó 1 kg de comprimidos de 100 mg conteniendo 0,5 mg de colchicina (comprimidos de 0,5 mg Colgout, de Fisons Pharmaceuticals) en un aparato de recubrimiento por pulverización adecuado con una solución al 15% peso/peso de Opadry OY-P 22920 en etanol acuoso (aproximadamente etanol del 80% v/v) a una temperatura del aire de entrada de aproximadamente 70-75°C hasta que la ganancia de peso de los comprimidos es de al menos el 8% del peso de los comprimidos de núcleo no recubierto.

B. Cápsulas de olsalazina y colchicina recubierta de forma entérica

Se prepararon cápsulas conteniendo un comprimido recubierto obtenido en la etapa A y una cápsula de 375 mg de olsalazina, por los métodos convencionales.

Estudios de Casos

Estudio del Caso 1

Una paciente de 48 años de edad que había sido investigada de dolor abdominal crónico, estreñimiento de tránsito lento con defecación una vez a la semana, hinchamiento, náuseas y dolores de cabeza recurrentes fue referida al tratamiento ya que había fracasado el tener los síntomas controlados con anti-espasmódicos y laxantes. La colonoscopia y los cultivos de las deposiciones fueron todos normales. A pesar del uso de fibra añadida y de laxantes junto con antiespasmódicos y procinéticos continuó sufriendo con sus síntomas originales. Se le empezó a administrar 0,5 mg de colchicina dos veces al día junto con 250 mg de olsalazina dos veces al día. A los 10 días del comienzo del tratamiento la paciente empezó a defecar y a las 3 semanas defecó de forma normal con una marcada reducción del dolor abdominal, del hinchamiento y de las náuseas. Continuó con la misma mejoría con el tratamiento diario durante 8 meses.

Estudio del Caso 2

Un paciente hombre de 64 años de edad que presentó hinchamiento, dolor abdominal - especialmente en la fosa ilíaca izquierda, y defecación sólo cada cuatro o cinco días fue referido al cambio tras las investigaciones previas en las que se habían llevado a cabo análisis de defecaciones, colonoscopia y estudios de tránsito. Tenía estreñimiento con tránsito espasmódico y había fracasado el tratamiento con laxantes combinados. Este paciente comenzó con colchicina, 1 mg dos veces al día, junto con 250 mg de olsalazina dos veces al día. Empezó a defecar de forma normal a los 14 días y a continuación a desarrollar alguna pérdida de movilidad. Se disminuyó la colchicina a 0,5 mg por la mañana y

ES 2 279 573 T3

1 mg por la noche y se continuó la olsalazina a 250 mg dos veces al día. Se controló bien la distensión abdominal del paciente, el dolor abdominal y el estreñimiento. Continuó la medicación durante 12 meses, al final de cuyo tiempo la reducción de la medicación y finalmente el cese de la misma no dieron lugar a ninguna recurrencia del estreñimiento. A los 3-6 meses después de cesar la medicación el paciente no tenía tantas pérdidas de movilidad como antes, pero era capaz de defecar de forma relativamente normal cada día o cada dos días. Este caso proporciona una indicación de que la composición y el método de la presente invención pueden revertir el problema subyacente; es decir es posible erradicar o suprimir las bacterias patogénicas que causan el estreñimiento.

Estudio del Caso 3

Una mujer de 48 años de edad padeciendo de estreñimiento crónico, hinchamiento y calambres fue tratada con 250 mg de olsalazina dos veces al día y 0,5 mg de colchicina no recubierta 3 veces al día. Después de aproximadamente 10 días comenzó la defecación y mejoró el hinchamiento y los calambres. Se cambió el régimen a 0,5 mg de colchicina recubierta de forma entérica 3 veces al día, continuando con 250 mg de olsalazina dos veces al día. De forma subsiguiente el paciente experimentó pérdida de movimiento y se redujo la colchicina a 0,5 mg con recubrimiento entérico dos veces al día, manteniendo los 250 mg de olsalazina dos veces al día. Después de este cambio, el paciente experimentó movimientos normales y no hubo pérdida de la mejoría del hinchamiento y de los calambres.

ES 2 279 573 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de entre 0,1 mg y 3 mg de colchicina y de entre 100 mg y 1000 mg de olsalazina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis del estreñimiento.
2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 de entre 0,5 mg y 2 mg de colchicina y de entre 250 mg y 500 mg de olsalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 10 3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 de entre 0,5 mg y 1,5 mg de colchicina y de entre 250 mg y 400 mg de olsalazina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 15 4. Uso de entre 0,1 mg y 3 mg de colchicina en la fabricación de un medicamento para uso con entre 100 mg y 1000 mg de olsalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el tratamiento o la profilaxis del estreñimiento.
5. Uso de acuerdo con la reivindicación 4 de entre 0,5 mg a 2 mg de colchicina y de entre 250 mg y 500 mg de olsalazina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 20 6. Uso de acuerdo con la reivindicación 4 de entre 0,5 mg y 1,5 mg de colchicina y de entre 250 mg y 400 mg de olsalazina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 25 7. Uso de entre 100 mg y 1000 mg de olsalazina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la fabricación de un medicamento para uso con entre 0,1 mg y 3 mg de colchicina para el tratamiento o la profilaxis del estreñimiento.
- 30 8. uso de acuerdo con la reivindicación 7 de entre 250 mg y 500 mg de olsalazina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y de entre 0,5 mg y 2 mg de colchicina.
- 35 9. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 de entre 250 mg y 400 mg de olsalazina o de una sal farmacéuticamente aceptable y de entre 0,5 mg y 1,5 mg de colchicina.
- 40 10. Un medicamento que incluye o consiste en entre 0,1 mg y 3 mg de colchicina y entre 100 mg y 1000 mg de olsalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 45 11. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 10 que incluye o consiste en entre 0,5 mg y 2 mg de colchicina y entre 250 mg y 500 mg de olsalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 50 12. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 10 que incluye o consiste en entre 0,5 mg y 1,5 mg de colchicina y entre 250 mg y 400 mg de olsalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 55 13. Un medicamento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en donde dicha colchicina está recubierta de forma entérica.
- 60 14. Un medicamento que consiste en un envase que incluye una pluralidad de medicamentos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, de modo que dichos medicamentos están envasados de modo que las dosis de dicha colchicina y de dicha olsalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma sean tomadas de acuerdo con un régimen predeterminado por una persona a la que se vaya a administrar las dosis.
- 65 15. Un medicamento que consiste en un kit que comprende una pluralidad de recipientes, difiriendo el contenido de la menos dos de dichos recipiente entre sí en su totalidad o en parte, en donde al menos uno de dichos recipientes contenga entre 0,1 mg y 3 mg de colchicina, y al menos un recipiente diferente contenga entre 100 mg y 1000 mg de olsalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
16. Un medicamento que consiste en un kit de acuerdo con la reivindicación 15 en donde al menos uno de dichos recipientes contiene entre 0,5 mg y 2 mg de colchicina, y al menos un recipiente diferente contiene entre 250 mg y 500 mg de olsalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
17. Un medicamento que consiste en un kit de acuerdo con la reivindicación 15 en donde al menos uno de dichos recipientes contiene entre 0,5 mg y 1,5 mg de colchicina, y al menos un recipiente diferente contiene entre 250 mg y 400 mg de olsalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.