

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 485 490**

51 Int. Cl.:

A61K 36/185 (2006.01)

A61K 31/716 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2012 E 12716670 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.05.2014 EP 2646039**

54 Título: **Una composición y uso de la misma en el tratamiento de las fisuras anales**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.08.2014

73 Titular/es:

**THD S.P.A. (100.0%)
Via Dell'Industria 1
42015 Correggio, Reggio Emilia, IT**

72 Inventor/es:

**BASTIA, FILIPPO y
SACCOMANNO, MAURIZIO**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 485 490 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

Una composición y uso de la misma en el tratamiento de las fisuras anales

5 La presente invención se refiere a una composición que comprende al menos un extracto de proteínas de hibiscus y/o al menos un beta glucano. Adicionalmente, la presente invención se refiere al uso de dicha composición para el tratamiento de las fisuras anales.

10 Una fisura anal es una ulceración del epitelio del canal anal inferior, ubicada habitualmente a nivel de la comisura posterior del canal y acompañada por una contractura del esfínter interno.

15 La laceración de la mucosa anal en la zona de la fisura provoca una ligera hemorragia, que se produce durante la defecación. El estado de contractura del esfínter interno da como resultado una hipertonía en el canal anal, que es la causa del dolor (síntoma dominante). El dolor es tan intenso y agudo, especialmente durante y después de la defecación (hasta 3 - 4 horas), como para inducir al sujeto a que evite la defecación, siendo la consecuencia un posible endurecimiento de las heces, y por lo tanto, una exacerbación del problema.

20 Una fisura anal puede producirse en individuos de diversas edades sin diferencia entre los sexos; sin embargo, se ha demostrado experimentalmente que los individuos de 20 - 40 años de edad están más expuestos al riesgo. Las fisuras anales representan la segunda causa más común que da lugar a un examen proctológico después de una patología hemorroidal; de hecho, la frecuencia de las fisuras anales en un paciente proctológico ambulatorio es del 9 - 12 %. De acuerdo con los datos del Informe Anual de 2009 de la SICCR (Italian Society of Colorectal Surgery), se observó un total de 5.199 casos de fisuras anales y el 37 % de los pacientes (1.924) se sometió a cirugía.

25 Aunque las manifestaciones clínicas de las fisuras son bien conocidas, su etiopatogenia todavía permanece incierta.

30 De acuerdo con la teoría mecánica, el factor desencadenante está representado a menudo por una defecación dificultosa y el traumatismo debido al paso de heces duras. Esto provoca un dolor fuerte y persistente que induce al individuo a suprimir el estímulo y eliminarlo, provocando un endurecimiento adicional de las heces y empeorando la afección.

35 Es por lo tanto posible que un factor traumático provoque las fisuras, que sin embargo podrían curarse si no intervinieran otros factores. El primero de estos es la presencia de una hipertonía persistente en el esfínter anal interno, y el segundo es una afección isquémica localizada a nivel del canal anal. De hecho, el canal anal, donde se localizan las fisuras, recibe sangre de la arteria rectal inferior. Sin embargo, en el 85 % de los individuos con fisuras, es posible observar (mediante una angiografía) una deficiencia arterial relativa a nivel de la comisura posterior del canal anal. Además, el flujo de sangre disminuye al aumentar la presión anal, y viceversa. Por lo tanto, la hipertonía y la isquemia son fenómenos estrechamente correlacionados.

40 Las fisuras anales pueden distinguirse en una forma aguda y una crónica.

45 La forma aguda es una lesión radial superficial del anodermo (es decir, el revestimiento epitelial del canal anal), caracterizada por unos bordes suaves y un fondo de color rosado. Habitualmente está asociada con un dolor muy grave. La forma aguda puede tender a una cicatrización, pero frecuentemente presenta reapariciones o evoluciona a la forma crónica.

Una fisura se considera aguda cuando está presente durante menos de 6 semanas. La curación espontánea de las fisuras anales agudas se produce en el 70 % de los casos.

50 El tratamiento terapéutico de una fisura aguda es de tipo conservador; de hecho, se realiza cirugía únicamente en el caso de un fracaso terapéutico.

55 Una fisura anal crónica es una lesión radial profunda del anodermo, caracterizada por unos bordes blanquecinos elevados con fibras del esfínter liso visibles en el fondo. A menudo está acompañada por la presencia de una papila anal hipertrófica, es decir, una pequeña protrusión lisa del epitelio del canal anal. Una fisura se considera crónica cuando está presente durante más de 6 semanas. Las fisuras crónicas habitualmente curan espontáneamente únicamente en el 20 % de los casos como mucho.

60 A la luz del hecho de que las fisuras anales crónicas tienen un porcentaje muy bajo de curación, se ha llevado a cabo una intensa investigación con el objeto de identificar nuevas metodologías terapéuticas crecientemente mejores, ya sean de tipo conservador o quirúrgico.

65 Las fisuras anales agudas pueden curarse de una forma conservadora también mediante la eliminación del espasmo del esfínter interno responsable de la hipertonía.

La terapia conservadora sugiere una dieta rica en fibra y una ingesta de líquidos abundante, así como una higiene local cuidadosa y delicada. Cuando las fisuras están asociadas con el estreñimiento se recomienda el uso de lubricantes y/o de fibras para ablandar las heces.

5 La metodología terapéutica médica persigue el objetivo de reducir la hipertonía del esfínter anal interno para facilitar así la curación de las fisuras. Estudios recientes de la fisiopatología del esfínter anal han demostrado que el óxido nítrico es un inhibidor del tono del esfínter anal interno. Por lo tanto, puede realizarse la denominada "esfinterectomía química reversible" mediante la aplicación local de un ungüento basado en trinitroglicerina (TNG), que es capaz de proporcionar una relajación del esfínter anal interno.

10 Se ha demostrado una curación media del 58 % de los casos en dos meses de tratamiento, produciéndose las reapariciones en entre el 11 y el 46,2 % de los casos.

15 La complicación más frecuente de este tratamiento es el dolor de cabeza, que aparece en el 57 % de los casos de media, y a menudo requiere la interrupción del tratamiento. Alternativamente, la terapia médica de las fisuras propone la inyección de toxina botulínica en el esfínter interno liso con objeto de curarlo al proporcionar una reducción en el tono del esfínter anal interno. Habitualmente, unas pocas horas después de la administración de la toxina se produce una parálisis flácida que tiende a persistir durante 3 - 4 meses.

20 La cicatrización de las fisuras se produce en los dos meses posteriores al tratamiento en el 2 - 96 % de los casos, con reapariciones en el 30 % de los casos.

Sin embargo, en el 18 % de los casos este tratamiento manifiesta un efecto secundario muy incapacitante, es decir, una incontinencia fecal temporal.

25 Una alternativa terapéutica adicional prevé la administración de bloqueantes de los canales de calcio. Estos proporcionan una disminución en la presión máxima del esfínter en reposo, con unos graves efectos secundarios por sobredosis en pacientes cardiopatas y diabéticos.

30 Cuando no se obtienen respuestas satisfactorias con los tratamientos terapéuticos conservadores o farmacéuticos, o si las fisuras reaparecen y empeoran con el tiempo, se vuelve necesario el tratamiento quirúrgico; éste puede implicar unas técnicas que son en mayor o menor grado invasivas. Puede realizarse una versión "moderna" de la divulsión anal (actualmente considerada obsoleta), definida como una "esfinteroclasia anal mecánica". Esta técnica prevé el uso de un globo de caucho, que es insertado en el canal anal y se infla a una presión controlada. El esfínter interno es así dilatado durante unos pocos minutos (aproximadamente 5) y se supera la hipertonía del esfínter. Un episodio negativo puede ser la aparición de incontinencia fecal en un grado variable, también persistente, en un considerable porcentaje de los casos (8 - 35 %).

40 El tratamiento "estándar de oro" para las fisuras anales es la "esfinterectomía interna lateral". Se define como "abierto" cuando proporciona una incisión cutánea con la exposición del esfínter, y se define como "cerrado," cuando se realiza transcutáneamente sin exponer el esfínter.

45 Ambas técnicas son capaces de garantizar la curación en un elevado porcentaje de los pacientes (más del 90 % de los casos se curan en los 2 meses posteriores al tratamiento).

La complicación más grave es la incontinencia fecal, que en la mayoría de los casos es transitoria (8,9 % - 13,0 % de los casos), pero en algunos casos puede hacerse persistente (0,6 % - 6,9 %).

50 La cirugía también puede modularse con una "esfinterectomía interna lateral regulada", que permite regular la entidad de la sección en la que se va a practicar la incisión según la extensión de la fisura, la longitud del esfínter y el grado de hipertonía medido. Esto sirve para reducir los casos de fracaso debido a la persistencia o a la reaparición de las fisuras, y las complicaciones relacionadas con la incontinencia.

55 Dada la amplia naturaleza de esta afección patológica, la mayoría de las veces asociada con un dolor grave muy incapacitante, todavía existe una necesidad fuertemente percibida de nuevas metodologías terapéuticas capaces de curar las fisuras anales, o al menos de aliviar el dolor de las mismas. En particular, la investigación clínica en este campo se centra siempre una gran cantidad de atención en la identificación de nuevas terapias de un tipo conservador, por ejemplo, protocolos farmacológicos, para reducir así la necesidad de cirugía que, como se ha descrito previamente, es capaz de curar las fisuras anales, pero a menudo provoca incontinencia, que es una afección no fisiológica que es igualmente incapacitante para un individuo, especialmente desde el punto de vista psicológico-social.

60 La presente invención encaja en este contexto y se refiere al uso médico de una composición que comprende al menos un extracto de proteínas de hibiscus y/o al menos un beta glucano o una sal del mismo, en particular para el tratamiento de las fisuras anales, según se describe en las reivindicaciones anexas.

65

El documento JP2004 051533 desvela el uso cosmético de una composición que comprende extracto de okra (Hibiscus) y beta-glucano.

5 El documento WO98/46205 desvela una composición que comprende proteínas extraídas a partir de Hibiscus esculentus para uso cosmético, en particular para aplicaciones en el cuidado de la piel y el cabello.

Bryant L y col. 1988 desvelan un proceso para la producción de harinas de semilla de okra, concentrados de proteínas y aislados de proteínas para productos alimentarios.

10 El Solicitante ha averiguado sorprendentemente que la aplicación de una composición que comprende un extracto de proteínas de Hibiscus y/o un beta glucano sobre las fisuras anales es capaz de mejorar una afección sintomática o asintomática causada por las fisuras anales ya desde las primeras aplicaciones.

15 En particular, el Solicitante ha averiguado que esta composición es capaz de aliviar el dolor asociado con la defecación al ejercer una acción reparadora sobre el epitelio local y asimismo una reducción en la hipertonia del esfínter interno, favoreciendo por lo tanto la relajación del músculo liso del canal anal.

20 Un primer aspecto de la presente invención se refiere a el al menos un extracto de proteínas de hibiscus, que es preferiblemente un extracto de proteínas de Hibiscus esculentus, también conocido como okra o Abelmoschus esculentus, es decir, una planta perteneciente a la familia Malvaceae, que crece generalmente en regiones tropicales.

25 Dicho al menos un extracto de proteínas de hibiscus es preferiblemente al menos una fracción proteica, más preferiblemente al menos una fracción proteica soluble procedente, preferiblemente, de las semillas de hibiscus. En particular, el extracto de proteínas deriva de las semillas de hibiscus, preferiblemente de una harina de semillas de hibiscus, más preferiblemente de semillas y/o harina deslipidadas.

30 Dicho extracto de proteínas o dicha fracción proteica es preferiblemente un hidrolizado de proteínas obtenible, preferiblemente, a partir de la proteína natural. El hidrolizado puede obtenerse mediante una hidrólisis enzimática y/o una hidrólisis química. Alternativamente, el hidrolizado se obtiene mediante una biotransformación.

35 En el contexto de la presente invención, biotransformación significa un proceso capaz de hacer que una sustancia sea más hidrosoluble, por ejemplo, funcionalizándola mediante una hidrólisis, una oxidación, una reducción o una conjugación, de forma que se introducen o se exponen los grupos hidrófilos.

40 En algunas formas de realización dicho hidrolizado es una mezcla de oligopéptidos. Preferiblemente dicho hidrolizado está en una mezcla con un aglutinante, más preferiblemente con una dextrina. En algunas formas de realización preferidas, la proporción entre dicho hidrolizado y dicho aglutinante es preferiblemente de 1:1.

La mezcla de oligopéptidos preferida para los fines de la presente invención es el producto comercial con el nombre registrado de Myoxinol™.

45 La concentración de dicho al menos un extracto de proteínas de hibiscus varía entre el 0,1 y el 10 %; varía preferiblemente entre el 0,4 y el 5 %.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere al beta glucano, que es preferiblemente carboximetil beta-glucano y/o una sal del mismo, más preferiblemente carboximetil beta-glucano de sodio.

50 La concentración de dicho beta glucano varía entre el 0,004 y el 0,4 %; varía preferiblemente entre el 0,02 y el 0,08 %.

55 La proporción entre dicho al menos un extracto de proteínas de hibiscus y dicho al menos un beta glucano es preferiblemente de 50 - 10:1, más preferiblemente de 35 - 20:1.

60 La composición de la presente invención está caracterizada por un pH que varía preferiblemente entre 5 y 8; más preferiblemente varía entre 5,5 y 6,5. Con el fin de ajustar el pH de la composición de la invención, puede usarse un agente regulador del pH (que se definirá como ajustador del pH), preferiblemente una sustancia básica, por ejemplo trietanolamina.

La concentración de dicho agente varía entre el 0,03 y el 1 %; preferiblemente varía entre el 0,1 y el 0,6 %.

65 En algunas formas de realización preferidas, la composición de la invención, preferiblemente formulada como una crema en gel (es decir, una emulsión en gel), está caracterizada por una viscosidad que varía preferiblemente entre 5.000 y 30.000; más preferiblemente varía entre 7.000 y 25.000 (mPas).

La composición de la presente invención puede comprender adicionalmente al menos un excipiente farmacológicamente aceptable, o un compuesto aceptable para su uso farmacéutico o para su uso cosmético, que es útil en la preparación de la composición y generalmente es biológicamente seguro y no tóxico.

5 Dicho excipiente puede ser al menos un agente acondicionador, preferiblemente un agente acondicionador humectante, un oclusivo o un emoliente para la piel o el cabello.

10 En particular, dicho agente acondicionador se elige de entre el grupo que consiste en: dimeticona o dimetil polisiloxano, preferiblemente lineal, glicerina, aceite de almendras (preferiblemente aceite de *Prunus amygdalus dulcis*), fenil trimeticona, aceite de borraja (preferiblemente aceite de las semillas de *Borago officinalis*), extracto y/o mucílago de malva, preferiblemente mucílago de *Malva sylvestris*, pantenol, extracto de caléndula, preferiblemente de *Calendula officinalis*, etilhexilglicerina, caprilil glicol, ácido aspártico, maltodextrinas y estearato de glicerilo.

15 La concentración de dicho agente acondicionador varía preferiblemente entre 15 y el 35 %, preferiblemente entre el 20 y el 25 %.

Preferiblemente, la concentración de dicha dimeticona o dimetil polisiloxano varía entre el 2,5 y el 10 %; más preferiblemente varía entre el 3,5 y el 7 %.

20 Preferiblemente, la concentración de dicha glicerina varía entre el 2,5 y el 10 %; más preferiblemente varía entre el 3,5 y el 7 %.

Preferiblemente, la concentración de dicho aceite de almendra varía entre el 2 y el 8 %; más preferiblemente varía entre el 3 y el 6 %.

25 Preferiblemente, la concentración de dicha fenil trimeticona varía entre el 1 y el 4 %; más preferiblemente varía entre el 1,5 y el 3 %.

30 Preferiblemente, la concentración de dicho aceite de borraja varía entre el 1 y el 4 %; más preferiblemente varía entre el 1,5 y el 3 %.

Preferiblemente, la concentración de dicho extracto de malva varía entre el 1 y el 4 %; más preferiblemente varía entre el 1,5 y el 3 %.

35 Preferiblemente, la concentración de dicho pantenol varía entre el 0,5 y el 2 %; más preferiblemente varía entre el 0,75 y el 1,5 %.

Preferiblemente, la concentración de dicho extracto de caléndula varía entre el 0,1 y el 0,4 %; más preferiblemente varía entre el 0,15 y el 0,3 %.

40 Preferiblemente, la concentración de dicho caprilil glicol varía entre el 0,1 y el 0,4 %; más preferiblemente varía entre el 0,15 y el 0,3 %.

45 Preferiblemente, la concentración de dichas maltodextrinas varía entre el 0,1 y el 0,4 %; más preferiblemente varía entre el 0,15 y el 0,3 %.

Preferiblemente, la concentración de dicho estearato de glicerilo varía entre el 0,4 y el 1,8 %; más preferiblemente varía entre el 0,15 y el 1,2 %.

50 Preferiblemente, la concentración de dicha etilhexilglicerina varía entre el 0,05 y el 0,2 %; más preferiblemente varía entre el 0,75 y el 0,15 %.

Preferiblemente, la concentración de dicho ácido aspártico varía entre el 0,0002 y el 0,001 %; más preferiblemente varía entre el 0,0003 y el 0,0008 %.

55 Dicho excipiente puede ser adicionalmente un tensioactivo, preferiblemente un emulsionante o un tensioactivo limpiador. Más preferiblemente, dicho tensioactivo se elige de entre el grupo que consiste en: alcohol cetílico, cetil (20) OE o ceteth-20, estearil (20) OE o steareth-20 y el estearato de PEG-75,

60 La concentración de dicho tensioactivo varía preferiblemente entre el 1 y el 3 %; más preferiblemente varía entre el 1,2 y el 2 %.

65 La concentración de dicho alcohol cetílico varía preferiblemente entre el 0,5 y el 1 %; o la concentración de dicho estearato de PEG-75 varía preferiblemente entre el 0,2 y el 1 %; o la concentración de dicho ceteth-20 o de dicho steareth-20 varía preferiblemente entre el 0,05 y el 0,25 %. Adicionalmente, dicho excipiente puede ser un

conservante, preferiblemente fenoxietanol; o también dicho excipiente puede ser un antioxidante, elegido preferiblemente de entre tocoferol y extracto seco de regaliz (*glycyrrhiza glabra*).

5 La concentración de dicho conservante varía preferiblemente entre el 0,3 y el 1 %, más preferiblemente entre el 0,5 y el 1 %; la concentración de dicho antioxidante varía preferiblemente entre el 0,1 y el 1 %, más preferiblemente entre 0,2 y el 0,6 %.

10 Dicho excipiente puede ser adicionalmente un aglutinante, elegido preferiblemente de entre las dextrinas; o también dicho excipiente puede ser un agente estabilizante, preferiblemente un agente estabilizante emulsionante, más preferiblemente un copolímero acrílico reticulado; o también dicho excipiente puede ser un agente quelante, preferiblemente etilendiaminodisuccinato trisódico. Preferiblemente, la concentración de dicho aglutinante varía entre el 0,5 y el 2 %, más preferiblemente entre el 0,75 y el 1,5 %; la concentración de dicho agente quelante varía preferiblemente entre el 0,01 y el 0,08 %, más preferiblemente entre el 0,02 y el 0,06 %; y la concentración de dicho agente estabilizante varía preferiblemente entre el 0,15 y el 0,6 %, más preferiblemente entre el 0,2 % y el 0,4 %.

15 Los porcentajes proporcionados anteriormente para la concentración de los diversos componentes de la composición de la invención deben ser considerados como porcentajes en peso / peso, y por lo tanto se refieren a 100 gramos de producto.

20 La composición de la presente invención se produce en un disolvente, que es agua y/o 1,2-hexanodiol.

Con dicho disolvente, la composición se lleva hasta un 100 % de su peso final.

25 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a la composición de la invención formulada para su uso tópico, en particular, formulada como una crema, una crema en gel, un gel, un aceite, una emulsión, una emulsión en gel (emulgel), un ungüento, un aerosol o un supositorio o una barra (como una barra de manteca de cacao).

30 Alternativamente, la composición de la presente invención puede formularse para su uso oral, preferiblemente como una tableta, un comprimido o como gránulos, o para su uso inyectable.

La composición puede formularse para que libere los principios activos contenidos en la misma de forma rápida, o en una forma retardada y/o controlada después de la administración.

35 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso de una composición que comprende al menos un extracto de hibiscus y al menos un beta glucano o una sal del mismo como una medicación.

40 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso de una composición que comprende al menos un extracto de hibiscus y/o al menos un beta glucano o una sal del mismo para el tratamiento de las fisuras anales, preferiblemente de las fisuras anales agudas.

45 En una forma de realización preferida, la composición de la invención se administra por vía tópica, preferiblemente al menos una vez al día, más preferiblemente al menos dos veces a día. La administración se lleva a cabo preferiblemente durante un periodo de al menos una semana, más preferiblemente durante al menos dos semanas. Los mejores resultados se obtienen con un tratamiento de al menos veinte días.

La composición de la presente invención puede administrarse por sí misma o junto con agentes adicionales que son eficaces o coadyuvantes en el tratamiento de las fisuras.

50 Alternativamente la composición puede usarse en asociación con otros métodos y/o protocolos para el tratamiento de las fisuras anales. Algunos ejemplos preferidos de dichos métodos y/o protocolos se refieren al uso de uso de dilatadores anales.

55 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un método para la producción de una composición que comprende al menos un extracto de proteínas de hibiscus y/o al menos un beta glucano de acuerdo con la presente invención.

Dicho método comprende las siguientes etapas:

60 (i) fundir los agentes acondicionadores, preferiblemente los agentes acondicionadores oclusivos y/o emolientes, y/o los tensioactivos, preferiblemente los tensioactivos emulsionantes y/o limpiadores, a una temperatura que varía entre 70 y 90 °C; más preferiblemente varía entre 75 y 80 °C;

(ii) mezclar el disolvente, los agentes acondicionadores, preferiblemente los humectantes, los agentes quelantes y/o los agentes emulsionantes estabilizantes, con los materiales de partida fundidos de acuerdo con la etapa (i);

65 (iii) añadir al menos un extracto de hibiscus a la mezcla de acuerdo con la etapa (ii);

(iv) añadir al menos un beta glucano a la mezcla de acuerdo con la etapa (iii).

Dicho extracto de hibiscus de acuerdo con la etapa (iii) se solubiliza, preferiblemente en agua, y más preferiblemente en agua purificada. La solubilización se consigue a una temperatura que varía preferiblemente entre 40 y 60 °C; más preferiblemente varía entre 50 y 55 °C.

5 Dicho al menos un beta glucano de acuerdo con la etapa (iv) se añade preferiblemente en forma de una disolución acuosa al 1 - 5 % (el porcentaje es un porcentaje en peso / peso), más preferiblemente del 1,5 - 2,5 %. La temperatura de la mezcla a la que se añade dicho al menos un beta glucano varía preferiblemente entre 35 y 45 °C, más preferiblemente entre 32 y 37 °C.

10 La mezcla de los componentes de la composición de la invención preferiblemente continúa hasta que se obtiene un producto semiprocesado. Dicho producto semiprocesado puede estar listo para su uso o para su envasado.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un kit que comprende una composición que comprende al menos un extracto de proteínas de hibiscus y/o al menos un beta glucano o una sal del mismo.

15 Preferiblemente, la composición del kit se fórmula como una crema, un gel o un gel en emulsión. Más preferiblemente, el kit comprende al menos un, preferiblemente al menos veinte dispensadores (por ejemplo tubos comprimibles) que contienen la composición de la invención, preferiblemente en una cantidad predosificada. Los dispensadores son preferiblemente de uso único, y más preferiblemente, están provistos con un aplicador que está incorporado preferiblemente en dicho dispensador con el fin de facilitar la aplicación de la composición en la fisura que se va a tratar.

20 Preferiblemente, los dispensadores están dimensionados de una forma tal que se administre, en una aplicación, la cantidad predosificada suficiente y necesaria de la composición.

25 **Ejemplo**

Método para la producción de la composición de acuerdo con la presente invención en forma de una crema en gel

30 Introducir los materiales de partida en la mezcladora de acuerdo con el procedimiento y las cantidades proporcionadas en la fórmula. Los materiales de partida que requieren un proceso de fundido antes de ser mezclados con los otros ingredientes de la fórmula se funden en la unidad de fundido a una temperatura que varía entre 75 - 80 °C.

35 Posteriormente, la temperatura de la mezcla se reduce hasta 50 - 55 °C y se añade el Myoxinol solubilizado en agua caliente purificada (50 - 55 °C) y subsiguientemente se añade el beta glucano (disolución al 2 %) junto con los otros componentes que no requieren fusión ni solubilización. Estos ingredientes se añaden a la mezcla a una temperatura inferior a 35 °C y la mezcla se continúa hasta que se obtiene un producto semiprocesado listo para su uso / envasado.

40 Ejemplos de formulación

A continuación se proporciona en la Tabla 1 un ejemplo de la composición de la invención formulada en forma de un gel / crema y que funciona para los fines de los uso reivindicados.

45

Tabla 1

INCI EU	%
Agua purificada	c. s. hasta el 100
Glicerina	5,0000 %
Dimetil polisiloxano	5,0000 %
Aceite de almendras dulces (Prunus dulcis)	4,0000 %
Mucílago de malva (Malva sylvestris)	2,0000 %
Aceite de borraja (Borago officinalis)	2,0000 %
Fenil trimeticona	2,0000 %
d-pantenol	1,0000 %
Dextrina	0,8625 %
Extracto de hibiscus hidrolizado	0,8625 %

INCI EU	%
Alcohol cetílico	0,8625 %
Estearato de glicerilo	0,8625 %
Fenoxietanol	0,5000 %
Estearato (75) OE	0,4250 %
Copolímero acrílico reticulado	0,3000 %
Trietanolamina	0,3000 %
Extracto seco de caléndula	0,2000 %
Extracto seco de regaliz	0,2000 %
Cetil (20) OE	0,1750 %
Estearil (20) OE	0,1750 %
Tocoferol	0,1000 %
Etilhexil glicerina	0,0800 %
Sal sódica de carboximetil beta-glucano	0,0300 %

Ensayo de irritación de la mucosa rectal con la composición de la invención.

5 Se sometió la composición de la invención en forma de una crema en gel a un ensayo de irritación de la mucosa rectal. El ensayo se realizó en 6 conejos albinos macho.

10 En particular, se trataron 3 conejos con 1 ml de la composición en gel / crema, se trataron 3 conejos con 1 ml de disolución salina (controles). El tratamiento proporciona la introducción del gel / crema (muestras tratadas) o de la disolución salina (muestras de control) directamente en el recto de cada animal mediante el uso de un catéter blando. Este tratamiento se repitió durante 5 días consecutivos.

15 La mucosa rectal de cada animal se observó diariamente con el fin de detectar cualquier fenómeno de irritación, por ejemplo, eritema y/o la presencia de costras. Veinticuatro horas después del último día del tratamiento, los animales fueron sacrificados y se tomó una muestra de la mucosa rectal de los animales con el fin de realizar un examen histológico.

Las reacciones microscópicas detectadas se evaluaron sobre la base de los datos mostrados en la Tabla 3.

Tabla 3

Reacción	Clasificación numérica
1. Epitelio	
Normal, intacto	0
Degeneración o aplanamiento celular	1
Metaplasia	2
Erosión focal	3
Erosión generalizada	4
2. Infiltración de leucocitos (para el campo de alta potencia)	
Ausente	0
Mínima (menor de 25)	1
Ligera (entre 26 y 50)	2
Moderada (entre 51 y 100)	3
Notable (mayor de 100)	4

Reacción	Clasificación numérica
3. Congestión vascular	
Ausente	0
Mínima	1
Ligera	2
3. Congestión vascular	
Moderada	3
Notable, con ruptura vascular	4
4. Edema	
Ausente	0
Mínima	1
Ligera	2
Moderada	3
Notable	4

En el examen macroscópico se comparan las reacciones inflamatorias detectadas en el área de aplicación de los animales tratados con la composición de ensayo, con las detectadas en los animales de control.

- 5 Las puntuaciones de las evaluaciones microscópicas de todos los animales tratados con la composición de ensayo se suman entre sí y se dividen por el número de animales para obtener el potencial irritativo promedio para el grupo tratado. Se realiza el mismo cálculo para el grupo de control.

- 10 Una puntuación de 9 en la evaluación microscópica de los tejidos de control puede indicar una patología subyacente o, en un animal de control, puede indicar un traumatismo debido a la administración. Ambas situaciones pueden requerir la repetición del ensayo si otros animales del grupo de ensayo o de control muestran las mismas elevadas puntuaciones. El promedio del grupo de control se resta del promedio del grupo de ensayo para obtener el índice de irritación.

- 15 Los índices de irritación se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

ÍNDICE DE IRRITACIÓN	
PUNTUACIÓN MEDIA	DESCRIPCIÓN
0	Ninguno
1 - 4	Mínimo
5 - 8	Ligero
9 - 11	Moderado
12 - 16	Grave

Los resultados de la evaluación macroscópica se muestran en la Tabla 5.

20

Tabla 5

Conejo tratado N°			Promedio (x)
<u>1199</u>	<u>1200</u>	<u>1201</u>	
0	0	0	0,00
0	0	0	0,00
0	0	0	0,00

Conejo de control N°			Promedio (x)
<u>1202</u>	<u>1203</u>	<u>1204</u>	
0	0	0	0,00
0	0	0	0,00
0	0	0	0,00

No se detectó ninguna anomalía en los animales debida al tratamiento con la composición de ensayo o con la disolución salina.

- 5 Los resultados microscópicos se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6

Parámetros	Conejo tratado N°		
	<u>1199</u>	<u>1200</u>	<u>1201</u>
Epitelio	0	0	0
Infiltración de leucocitos	0	0	0
Congestión vascular	0	0	0
Edema	0	0	0
Parámetros	Conejo de control N°		
	<u>1202</u>	<u>1203</u>	<u>1204</u>
Epitelio	0	0	0
Infiltración de leucocitos	0	0	0
Congestión vascular	0	0	0
Edema	0	0	0

- 10 Basándonos en los resultados mostrados en la Tabla 6, la composición de acuerdo con la presente invención muestra un potencial irritativo igual a cero. El índice de irritación rectal es, de hecho, cero.

En conclusión, la composición de la presente invención puede ser considerada como no irritante de la mucosa rectal.

- 15 Ensayo de hipersensibilidad retardada – ensayo de maximización en cobayas (GPMT) con la composición de la invención.

El ensayo se realizó con cobayas hembras blancas; en particular, se trató un grupo of 10 animales (grupo 1) con la composición de la invención, mientras que 5 animales formaron el grupo de control (grupo 2).

- 20 El grupo 1 se trató con la composición en forma de un gel / crema, mientras que el grupo 2 se trató con una disolución salina.

- 25 El grupo 1 se trató con una inyección intradérmica 1 - 50:50 (v:v) (muestra 1) de una emulsión estable de coadyuvante completo de Freund (FCA) con disolución salina, y el producto que se estaba ensayando se diluyó a 50:50 (v:v) con una emulsión estable de FCA y disolución salina (50 %).

- Los animales del grupo 2 se trataron con una inyección intradérmica 1 - 50:50 (v:v) (muestra 2) de una emulsión estable de coadyuvante completo de Freund (FCA) con disolución salina. La disolución salina se diluyó a 50:50 (v:v) con una emulsión estable de FCA y disolución salina (50 %).

- 30 Los animales usados en el estudio se eligieron aleatoriamente de entre los animales adecuados disponibles en el momento del estudio. Los animales se dividieron en grupos con un máximo de 5 animales por jaula.

Veinticuatro horas antes del tratamiento se afeitó un área de aproximadamente 50 cm² del dorso de los animales.

El ensayo consiste en una fase de inducción y una fase de exposición.

5 Durante la fase de inducción en el día cero (0) se realizaron tres pares de inyecciones intradérmicas conteniendo cada una 0,1 ml de la muestra descrita anteriormente, en todos los animales en uno de los lados de la línea media, en las áreas subescapulares.

10 El día seis de la fase de inducción, después de las inyecciones intradérmicas, se aplicó tópicamente 1 ml de lauril sulfato de sodio al 10 % mediante un suave masaje, en todos los animales.

10 El día 7 de la fase de inducción, después de las inyecciones intradérmicas, se aplicó tópicamente 1 ml de la muestra con un apósito oclusivo en todos los animales. La aplicación se realizó aleatoriamente con respecto al sitio de la inyección.

15 El apósito se dejó puesto durante 48 horas. Se realizó el mismo tratamiento con el grupo de control mediante el uso de disolución salina en lugar de la composición de la invención.

20 Con respecto a la fase de exposición, el vigésimo primer día se trataron tópicamente todas las cobayas con un apósito oclusivo en el lado derecho con 1 ml de la composición del ensayo y se diluyó como se ha descrito anteriormente. El apósito se dejó puesto durante 24 horas.

25 El vigésimo tercer día (24 horas después de retirar el apósito) y el vigésimo cuarto día (48 horas después de retirar el apósito) se evaluaron las reacciones cutáneas de todos los animales. Se evaluaron la intensidad del eritema y del edema de acuerdo con la escala de Magnusson y Kligman, según se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7

Reacción	Escala numérica
Ningún cambio visible	0
Eritema discreto o difuso	1
Eritema moderado y confluyente	2
Eritema intenso e hinchamiento	3

30 Los valores de la escala de Magnusson y Kligman mayores o iguales a 1 en el grupo de ensayo indican generalmente una sensibilización, con la condición de que se hayan observado valores menores de 1 en los animales de control.

35 Si se observan valores mayores o iguales a 1 en los animales de control, puede asumirse que las reacciones de los animales del ensayo que excedan la reacción más grave de la de los animales de control son debidas a una sensibilización.

35 Si la respuesta es ambigua, es necesario llevar a cabo una nueva exposición para confirmar los resultados de la primera exposición. Los resultados del ensayo se presentan como la frecuencia de respuestas positivas a la exposición en los animales del ensayo y de control.

40 Los resultados se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8

Animales tratados con la composición	Tiempo desde la retirada del apósito	
	24 horas	48 ore horas
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	0	0
5	0	0
6	0	0
7	0	0

Animales tratados con la composición	Tiempo desde la retirada del apósito	
	24 horas	48 ore horas
8	0	0
9	0	0
10	0	0
Animales de control	Tiempo desde la retirada del apósito	
	24 horas	48 horas
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	0	0
5	0	0

Los datos demuestran que no se detectó ninguna anomalía ni en los animales tratados con la presente composición ni en los animales de control, y que el porcentaje de cobayas sensibilizadas es por lo tanto igual cero (0).

5 Primer estudio con sujetos afectados por las fisuras anales y tratados con la composición de la presente invención.

Se trataron diez sujetos con fisuras anales agudas, con una edad de entre 21 y 72 años (edad media de 38,7 años), con la composición de la invención. El tratamiento se realizó durante un mes mediante el tratamiento tópico de las fisuras con la composición en forma de crema en gel tres veces a día.

10 Los sujetos no presentaron ningún tipo de efecto secundario. Después del mes de tratamiento se produjo una remisión completa de los síntomas dolorosos en 5 de los 10 sujetos, mientras que se produjo una reducción significativa de los mismos en otros 4 sujetos. El dolor se midió mediante el uso de la escala análoga visual (VAS) y la VAS media variaba entre 9 y 3,25.

15 En 6 de los 10 sujetos se confirmó una cicatrización completa de la fisura después de un mes de tratamiento.

Al final del tratamiento tópico fue necesario un tratamiento de dilatación adicional en 7 sujetos, por quienes fue bien aceptado considerando el hecho de que los sujetos tratados habían observado una mejora notable en sus síntomas.

20 En el segundo examen, realizado después de 60 días, se observó una cicatrización completa en 9 de los 10 sujetos.

El único sujeto que no se curó completamente continuó con un tratamiento de dilatación durante 20 días adicionales, y mostró una curación completa en el siguiente examen (es decir, 90 días después del inicio del tratamiento).

25 Segundo estudio con sujetos afectados por las fisuras anales y tratados con la composición de la presente invención.

Se trataron diez sujetos con fisuras anales agudas con la composición de la invención en forma de crema en gel.

30 El tratamiento se realizó con dosis de 3 gramos/día durante 30 días o de 3 gramos/día durante 50 días.

Los sujetos experimentaron una anoscopia ambulatoria para llegar a un diagnóstico de las fisuras anales.

35 A los sujetos se les enseñó cómo aplicar la crema en gel y, en el caso de un estreñimiento concomitante, se les administró una terapia basada en emolientes fecales (FIBRAID, un sobre dos veces al día) durante 30 o 50 días respectivamente.

40 Se realizó un seguimiento clínico consistente en un examen y una anoscopia a los 10 y a los 30 días.

La variable primaria era la resolución de los síntomas referidos durante el primer examen.

La variable secundaria era la resolución macroscópica de las fisuras.

45 Las características de los sujetos y los resultados evaluados en el seguimiento se resumen en la Tabla 9. El estreñimiento era una afección presente en aproximadamente el 70 % de los sujetos.

El 58 % de los sujetos tratados observó un beneficio inmediato, con una resolución o una mejora notable de los síntomas tan pronto como 10 días después del tratamiento; el porcentaje aumentó hasta el 75 % a los 30 días.

- 5 La resolución macroscópica de las fisuras se produjo en dos sujetos después de 10 días - en sujetos tratados en el primer mes de aparición de los síntomas.

A los 30 días se observó la resolución de las fisuras en más del 50 % de los sujetos.

- 10 El índice total de necesidad de tratamiento adicional fue del 27 %, con la pérdida del seguimiento de un sujeto a los 50 días.

Los sujetos no refirieron acontecimientos adversos ni complicaciones en los varios periodos de seguimiento.

15

Tabla 9

Sujeto nº	Duración de los síntomas hasta el diagnóstico	Estreñimiento asociado	Diarrea asociada	Resolución de los síntomas a los 10 días	Resolución de las fisuras a los 10 días	Resolución de los síntomas a los 30 días	Resolución de las fisuras a los 30 días	Necesidad de otra terapia
1	1 mes	+	-	+	-	+	+	-
2	15 días	+	-	+	-	+	+	-
3	3 meses	+	-	-	-	+	-	-
4	1 mes	-	-	+	-	+	+	-
5	20 días	+	-	+	-	+	+	-
6	3 meses	+	-	-	-	-	-	+
7	4 meses	-	+	-	-	-	-	+
8	15 días	+	-	+	-	+	+	-
9	1 mes	-	-	+	+	+	+	-
10	7 días	+	-	+	+	+	+	-

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende al menos un extracto de proteínas de hibiscus y al menos un beta glucano o una sal del mismo, para su uso como un medicamento.
2. Una composición que comprende al menos un extracto de proteínas de hibiscus o al menos un carboximetil beta glucano o una sal del mismo para su uso como un medicamento.
- 10 3. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 para su uso en el tratamiento de las fisuras anales.
4. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en la que las fisuras anales son de tipo agudo y/o crónico, preferiblemente de tipo agudo.
- 15 5. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4 en asociación con un método y/o un protocolo para el tratamiento de las fisuras anales, preferiblemente con un método y/o un protocolo que usa un dilatador anal.
- 20 6. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en la que dicho hibiscus es *Hibiscus esculentus*.
7. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en la que dicho extracto de proteínas deriva de las semillas de dicho hibiscus, preferiblemente dichas semillas están deslipidadas.
- 25 8. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, en la que dicho extracto de proteínas es al menos una fracción proteica, preferiblemente una fracción proteica soluble, preferiblemente es un hidrolizado de proteínas.
- 30 9. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que dicho hidrolizado es una mezcla de oligopéptidos, preferiblemente con un aglutinante.
- 35 10. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, en la que dicho extracto de proteínas de hibiscus está presente en una concentración que varía entre el 0,1 y el 10 %; preferiblemente varía entre el 0,4 y el 5 %.
- 40 11. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10, en la que dicho al menos un beta glucano es carboximetil beta glucano o una sal del mismo; preferiblemente es carboximetil beta glucano de sodio.
- 45 12. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 11, en la que dicho beta glucano está presente en una concentración que varía entre el 0,004 y el 0,4 %, preferiblemente entre el 0,02 y el 0,08 %.
13. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12, en la que la proporción entre dicho al menos un extracto de proteínas y dicho al menos un beta glucano es de 50 - 10:1, preferiblemente de 35 - 20:1.
- 50 14. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13, que comprende adicionalmente un agente acondicionador elegido de entre el grupo que consiste en: dimeticona o dimetil polisiloxano, preferiblemente lineal, glicerina, aceite de almendras (preferiblemente aceite de *Prunus amygdalus dulcis*), fenil trimeticona, aceite de borraja (preferiblemente aceite de las semillas de *Borago officinalis*), extracto y/o mucílago de malva, preferiblemente mucílago de *Malva sylvestris*, pantenol, extracto de caléndula, preferiblemente de *Calendula officinalis*, etilhexilglicerina, caprilil glicol, ácido aspártico, maltodextrinas y estearato de glicerilo.
- 55 15. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14, que comprende adicionalmente un tensioactivo elegido de entre el grupo que consiste en: alcohol cetílico, cetil (20) OE o ceteth-20, estearil (20) OE o steareth-20 y estearato de PEG-75.
- 60 16. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 15, que comprende adicionalmente un conservante, preferiblemente fenoxietanol; o un antioxidante, preferiblemente tocoferol y/o un extracto seco de regaliz (*glycyrrhiza glabra*); o un aglutinante, preferiblemente una dextrina; o un agente estabilizante, preferiblemente un agente estabilizante emulsionante, más preferiblemente un copolímero acrílico reticulado; o un agente quelante, preferiblemente etilendiaminodisuccinato trisódico.

17. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 16, formulada en forma de una crema, de una crema en gel, de un gel, de un aceite, de una emulsión, de una emulsión en gel (emulgel), de un ungüento, de un aerosol, de un supositorio o de una barra.

5 18. Un método para la producción de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 17 que comprende las siguientes etapas:

10 (i) fundir los agentes acondicionadores, preferiblemente los agentes acondicionadores oclusivos y/o emolientes, y/o los tensioactivos, preferiblemente los tensioactivos emulsionantes y/o limpiadores, a una temperatura que varía entre 70 y 90 °C; más preferiblemente varía entre 75 y 80 °C;

(ii) mezclar el disolvente, los agentes acondicionadores, preferiblemente los humectantes, los agentes quelantes y/o los agentes emulsionantes estabilizantes, con los materiales de partida fundidos de acuerdo con la etapa (i);

(iii) añadir al menos un extracto de hibiscus a la mezcla de acuerdo con la etapa (ii);

15

(iv) añadir al menos un beta glucano a la mezcla de acuerdo con la etapa (iii).