

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 570 958**

51 Int. Cl.:

A61K 33/44 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61M 3/02 (2006.01)
A61M 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.10.2012 E 12769649 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.02.2016 EP 2763684**

54 Título: **Composición para el tratamiento de la fístula**

30 Prioridad:

03.10.2011 EP 11183665
03.10.2011 GB 201117148

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.05.2016

73 Titular/es:

FERRING BV (100.0%)
Polaris Avenue 144
2132 JX Hoofddorp, NL

72 Inventor/es:

HALSKOV, SOREN y
EKELUND, MATS

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 570 958 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

Composición para el tratamiento de la fístula

La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende partículas de carbón activado para el tratamiento de la fístula, por ejemplo, fístula rectal o anal.

5 **Antecedentes**

Una fístula es un conducto o conexión anormal entre vasos u órganos corporales que normalmente no se conectan. Las fístulas o *fistulae* se pueden formar en muchas partes del cuerpo. La fístula anal y fístula rectal son afecciones en las que se forman tubos entre los intestinos y el recto del enfermo, u otros órganos internos, o entre el recto del enfermo y la piel externa adyacente al ano del enfermo. Por ejemplo, las fístulas situadas en partes altas en el ano (fístula anal alta) se pueden conectar con las vías urinarias, y las fístulas situadas en partes bajas en el ano (fístula anal baja) pueden pasar a la vagina, en las mujeres. Además de dolor significativo, las fístulas rectales y anales comúnmente se infectan y acumulan pus. Además, dichas fístulas pueden permitir la filtración de heces desde el recto.

Las fístulas anales y rectales se pueden formar como resultado de una enfermedad o infección. Por ejemplo, pueden aparecer fístulas anales si las glándulas anales del enfermo se obstruyen, formando así un absceso que protruye desde el recto a la superficie de piel en la región anal. El crecimiento de las fístulas se puede acelerar, y las fístulas se pueden mantener por sí mismas mediante una acumulación local de sustancias que provocan irritación (por ejemplo, en el recto).

Las fístulas anales y rectales se pueden tratar mediante procedimientos quirúrgicos. Sin embargo, dichos procedimientos son indeseables. Un efecto colateral potencial del procedimiento quirúrgico para tratar la fístula es una probabilidad incrementada de que un paciente desarrolle incontinencia anal en los años posteriores a la cirugía. El uso de cola (por ejemplo, cola de fibrina) y procedimientos con tapones reduce la probabilidad de incontinencia anal, pero, no obstante, los procedimientos quirúrgicos son, en general, relativamente costosos en comparación con los medicamentos, y, en general, son menos convenientes y menos preferentes para el paciente.

Se ha propuesto carbón activado para su uso en el tratamiento de fístulas rectales y anales. Sin embargo, existe una serie de problemas asociados con el uso de carbón activado para este propósito. El carbón activado se suministra típicamente como un polvo extremadamente fino que tiene un área de superficie alta. La Farmacopea Europea describe el carbón activado como un polvo negro ligero libre de arenosidad. Sin embargo, existen problemas asociados con la manipulación de dicho polvo, puesto que la escala de graduaciones finas de las partículas de polvo quiere decir que el carbón activado tiende a contaminar su entorno inmediato con un polvo pulverulento fino de carbón activado. Estos polvos finos de carbón activado pueden tener tamaños de partícula predominantemente más pequeños de malla 170 (predominantemente más pequeños de 89 μm), es decir, en que la mayoría de las partículas en el polvo atravesarían un tamiz de tamaño de malla 170 y en que el tamaño de partícula promedio es considerablemente más pequeño que este. El inventor de la presente solicitud investigó una muestra típica de polvo de carbón activado fino usando un microscopio y descubrió que las partículas eran más pequeñas de 20 μm de diámetro. Por lo tanto, dicho polvo es inherentemente sucio y difícil de manipular. Un polvo fino tampoco fluye con facilidad, y es difícil administrar una dosis seca de carbón activado. Una dosis seca de carbón activado es una dosis de carbón activado que se ha mantenido en condiciones secas hasta el momento de administración.

Para mitigar algunos de los problemas de manipulación se ha preparado previamente carbón activado para su administración oral. Sin embargo, el carbón activado administrado por vía oral debe atravesar todo el aparato digestivo del paciente antes de que alcance la región rectal y en ello una gran (e impredecible) proporción del carbón habrá adsorbido varias sustancias químicas y habrá perdido su actividad, o de otro modo pierde su actividad, dependiendo de varios factores, tales como la cantidad de alimento en el intestino, variaciones entre pacientes y variaciones del día a día. Al incrementar la dosis de carbón activado administrado por vía oral puede ser posible incrementar la proporción de carbón que alcanza el recto en un estado activado. Sin embargo, el carbón activado absorbe muchos nutrientes y sustancias químicas esenciales al atravesar el aparato digestivo del paciente y, por lo tanto, es indeseable la administración a largo plazo de grandes dosis orales de carbón activado durante un periodo prolongado.

Se ha preparado carbón activado para administración rectal mediante premezcla para formar una suspensión con un líquido (por ejemplo, propilenglicol). El problema con dichas suspensiones es que el carbón puede perder su actividad muy rápidamente debido a la adsorción de componentes del líquido por el carbón activado. Por ejemplo, los experimentos han comparado la cantidad de fenazona adsorbida por 100 g de carbón activado suspendido bien en agua o agua/propilenglicol al 50 %. Los resultados mostraron que, en agua, el carbón activado adsorbió 43 g de fenazona por 100 g de carbón; en propileno al 50 %, el carbón activado adsorbió únicamente 16 g por 100 g de fenazona. Evidentemente, la actividad del carbón se reduce notablemente por adsorción del propilenglicol. Por lo tanto, las suspensiones de carbón activado se necesitan usar poco después de su preparación y tienen un periodo de validez poco práctico.

El carbón activado también se ha recubierto o formulado de otro modo para permitir que atravesara el aparato digestivo del paciente cuando se toma por vía oral. Por ejemplo, el documento US 5.554.370 divulga cápsulas para la administración oral de carbón activado. Puede ser difícil preparar un recubrimiento que se disuelva con exactitud para liberar el carbón activado únicamente una vez que haya pasado al recto del paciente. Además, dicho recubrimiento o encapsulación puede reducir o eliminar por sí mismo la actividad del carbón (por ejemplo, de la misma manera que se describe anteriormente para suspensiones) y así puede reducir la eficacia de dichas partículas recubiertas para el tratamiento de fístulas rectales y anales.

El documento JP2005-089306 divulga un supositorio que comprende carbón activado. El supositorio se formula con otros excipientes (por ejemplo, gelatina, cera, tal como Witepsol W35) que recubren eficazmente el carbón activado. Como se analiza anteriormente, el recubrimiento reduce o elimina la actividad del carbón y así puede reducir la eficacia de dichas partículas recubiertas para el tratamiento de fístulas rectales y anales. Además, puede que los supositorios que incluyen carbón activado no logren la administración previsible o eficaz de partículas de carbón activado por diversos motivos. En primer lugar, la administración mediante supositorio requiere la inserción eficaz por parte del paciente hasta la profundidad requerida, que no siempre se logra, y puede ser antihigiénica. Además, el beneficio terapéutico requiere el flujo capilar eficaz de partículas de carbón activado desde la cavidad rectal, que puede que no se logre a causa del peso de las partículas de carbón activado y/o variación de secreción mucosa entre pacientes; el carbón activado puede permanecer en la base del recto y, por lo tanto, no alcanzar el sitio de la fístula. De esta manera, los supositorios que incluyen carbón activado distan de ser ideales. El documento JP2005-089306 también divulga un ejemplo de una formulación de enema. Sin embargo, como se indica anteriormente, las suspensiones de enema tienden a tener un escaso período de validez y actividad reducida debido a la adsorción de componentes del líquido por el carbón activado. La inclusión de conservantes en suspensiones de enema de carbón activado (por ejemplo, suspensiones en agua) para potenciar el período de validez es inapropiada a causa de que el conservante se adsorbería por el carbón activado, reduciendo así la actividad del carbón activado y dejando desprotegida la fase acuosa.

El documento US2006/0034825 divulga el uso rectal de carbón activo como crema, pomada y polvo para el tratamiento de enfermedades hemorroidales, incluyendo fístula perianal y hemorroides.

De esta manera, existe la necesidad de obtener composiciones para (su uso en) el tratamiento de la fístula que retengan su actividad farmacéutica antes de su administración (es decir, tengan buen período de validez), tengan cualidades de manipulación mejoradas, y se asocien con una dosificación previsible y reproducible y un buen cumplimiento por parte del paciente.

De manera sorprendente, los solicitantes han descubierto que es posible formular y administrar carbón activado que esté libre de polvo [por ejemplo, carbón activado de tamaño de partícula 0,05 a 1 mm (por ejemplo, en forma de "macropartículas" de tamaño de partícula desde aproximadamente 0,15 mm a 0,3 mm, por ejemplo, 0,2 a 0,3 mm)], como un polvo seco o dosis seca. La formulación de carbón activado como un polvo seco impide la desactivación del carbón (no existe adsorción de otros excipientes o componentes del vehículo de administración sobre el carbón activado); permite la administración eficaz sin los problemas asociados con los supositorios rectales y la administración oral (las partículas de este tamaño se pueden administrar por vía rectal como un polvo, y existe poca o ninguna pérdida de actividad debida a la adsorción en el intestino); y tiene otras ventajas en términos de limpieza y contaminación (las partículas de este tamaño no son polvorientas).

De acuerdo con la presente invención, en un primer aspecto se proporciona una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) para su uso en el tratamiento de la fístula, comprendiendo la composición carbón activado de tamaño de partícula 0,15 a 1 mm, en la que la composición es para su administración por vía rectal como una dosis seca.

El carbón activado puede ser de tamaño de partícula 0,15 mm a 0,4 mm, por ejemplo, 0,2 a 0,3 mm. El carbón activado puede ser de tamaño de partícula promedio 0,15 a 0,3 mm. Preferentemente la composición (por ejemplo, composición farmacéutica) es para su uso en el tratamiento de fístula rectal o anal. Preferentemente el polvo seco (dosis seca) de carbón activado está libre de polvo o sustancialmente libre de polvo.

El carbón activado puede ser carbón activado en el que un 85 % o más de las partículas de carbón activado tienen un diámetro en el intervalo de 0,152 mm a 0,297 mm. Preferentemente la composición (por ejemplo, composición farmacéutica) es para su uso en el tratamiento de fístula rectal o anal.

De acuerdo con la presente invención, en un aspecto adicional se proporciona una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende carbón activado para su uso en el tratamiento de la fístula, comprendiendo la composición carbón activado de tamaño de partícula 0,05 a 0,15 mm, en la que la composición es para su administración por vía rectal como una dosis seca usando un gas como fluido motor.

La composición (por ejemplo, composición farmacéutica) comprende un polvo seco (dosis seca) de carbón activado. En el presente documento, los términos "dosis seca" y "polvo seco" de carbón activado quieren decir que el carbón activado se ha mantenido en condiciones secas hasta el momento de administración en el cuerpo del paciente. El

uso de un polvo seco (dosis seca) de partículas de carbón activado quiere decir que se retiene y mantiene la capacidad adsorptiva del carbón activado hasta su administración.

La composición es para su administración rectal. La composición o composición farmacéutica puede comprender 450 µg a 10 g de carbón activado. Preferentemente la composición o composición farmacéutica comprende 450 µg a 5 g de carbón activado. En un ejemplo, la composición o composición farmacéutica comprende 450 µg a 1 g de carbón activado. En otro ejemplo, la composición o composición farmacéutica comprende 950 µg a 2,5 g de carbón activado. En otro ejemplo, la composición o composición farmacéutica comprende 950 µg a 1,3 g de carbón activado. En un ejemplo, la composición o composición farmacéutica comprende 1,2 g de carbón activado. En un ejemplo, la composición o composición farmacéutica comprende 1,2 g ($\pm 10\%$) de carbón activado. En otras palabras, la composición o composición farmacéutica puede comprender 1,08 a 1,32 g de carbón activado.

La composición puede comprender una dosis (por ejemplo, una dosis unitaria o dosis única) de 450 µg a 10 g de carbón activado. Preferentemente la composición o composición farmacéutica comprende una dosis (por ejemplo, una dosis unitaria o dosis única) de 450 µg a 5 g de carbón activado. En un ejemplo, la composición o composición farmacéutica comprende una dosis (por ejemplo, una dosis unitaria o dosis única) de 450 µg a 1 g de carbón activado. Las dosis de 450 µg a 1 g de carbón activado pueden ser adecuadas para el tratamiento de niños. En otro ejemplo, la composición o composición farmacéutica comprende una dosis (por ejemplo, una dosis unitaria o dosis única) de 950 µg a 2,5 g de carbón activado. En otro ejemplo, la composición o composición farmacéutica comprende una dosis (por ejemplo, una dosis unitaria o dosis única) de 950 µg a 1,3 g de carbón activado. Las dosis de 950 µg a 2,5 g (por ejemplo, de 950 µg a 1,3 g, por ejemplo, dosis de 1,1 g, 1,2 g, etc.) de carbón activado pueden ser adecuadas para el tratamiento de adultos. Preferentemente la composición o composición farmacéutica es para su administración 1, 2 o 3 veces al día a los niveles de dosis anteriores. Preferentemente la composición o composición farmacéutica es para su administración después de la o cada deposición. La composición o composición farmacéutica puede ser para el tratamiento de la fístula rectal o anal en un paciente con síndrome del intestino irritable o enfermedad de Crohn. Se apreciará que la administración de dosis a un paciente con síndrome del intestino irritable o enfermedad de Crohn puede ser más frecuente de 1, 2 o 3 veces al día a causa de que las deposiciones pueden ser más frecuentes en dichos pacientes.

El carbón activado puede ser carbón activado granular.

En el presente documento, el término "tamaño de partícula" quiere decir la anchura en el punto más estrecho del gránulo o partícula de carbón activado (por ejemplo, el diámetro para una partícula esférica o prácticamente esférica).

El carbón activado (por ejemplo, carbón activado granular) y sus procedimientos de fabricación se conocen bien en la técnica y, por ejemplo, está disponible de Chemviron Carbon. Preferentemente el carbón activado es un carbón activado farmacéutico o de calidad médica.

El carbón activado se designa por tamaños, tales como 8x20, 20x40 u 8x30. Un carbón de 20x40 está fabricado de partículas que atraviesan un tamiz de tamaño de malla estándar de EE. UU. n.º 20 (0,84 mm) (en general, especificado como paso en un 85 %), pero se retienen en un tamiz de tamaño de malla estándar de EE. UU. N.º 40 (0,42 mm) (en general, especificado como retenido en un 95 %). Un tamiz de tamaño de malla estándar de EE. UU. n.º 50 tiene aberturas de 0,297 mm; un tamiz n.º 60 tiene aberturas de 0,251 mm; un tamiz n.º 70 tiene aberturas de 0,211 mm; un tamiz n.º 80 tiene aberturas de 0,178 mm; un tamiz n.º 100 tiene aberturas de 0,152; un tamiz n.º 120 tiene aberturas de 0,125 mm, un tamiz n.º 140 tiene aberturas de 0,104 mm, y un tamiz n.º 170 tiene aberturas de 0,089 mm. Una notación para indicar la distribución de tamaño de partícula usando el tamaño de malla es usar las designaciones + y -. Un "+" antes de la malla del tamiz indica que las partículas se retienen por del tamiz, mientras que un "-" antes de la malla del tamiz indica que las partículas atraviesan el tamiz. Esto quiere decir que típicamente un 90 % o más de las partículas tendrán tamaños de malla entre los dos valores. De esta manera, si el tamaño de partícula de un material se describe como -80/+170 (o también se podría escribir -80 +170), entonces un 90 % o más del material atravesará un tamiz de malla 80 y se retendrá por un tamiz de malla 170. Usando las figuras anteriormente, se puede observar que las partículas resultantes tendrán un intervalo de diámetros entre 0,089 y 0,178 mm (89 y 178 micrómetros). En un ejemplo de la invención, el carbón activado puede ser de distribución de tamaño de partícula -50/+100, en el que un 90 % o más de las partículas de carbón activado tienen un diámetro en el intervalo de 0,152 mm a 0,297 mm. En un ejemplo de la invención, el carbón activado puede ser de distribución de tamaño de partícula -50/+80, en el que un 90 % o más de las partículas de carbón activado tienen un diámetro en el intervalo de 0,178 mm a 0,297 mm. En un ejemplo de la invención, el carbón activado puede ser de distribución de tamaño de partícula -50/+70, en el que un 90 % o más de las partículas de carbón activado tienen un diámetro en el intervalo de 0,211 mm y 0,297 mm.

El carbón activado puede ser carbón activado en el que un 85 % o más de las partículas de carbón activado tienen un diámetro en el intervalo de 0,152 mm a 0,297 mm.

Es preferente que las partículas de carbón activado se formen triturando material de carbón hasta el tamaño deseado. El carbón activado triturado tiene una forma de partícula irregular y esta forma irregular puede ser particularmente adecuada para ser administrada de manera limpia (por ejemplo, desde un dispositivo de

administración, como se describe en el presente documento). El carbón activado puede estar en forma de partículas esféricas o esferonizadas. El carbón activado se puede recubrir.

La composición farmacéutica se puede administrar en una cavidad rectal del paciente, por ejemplo, usando un dispositivo. Un dispositivo adecuado comprende una cánula insertable por vía rectal que tiene una abertura proximal, una abertura distal y una cavidad definida a través de un cuerpo de la cánula entre la abertura proximal y la abertura distal para contener la dosis de composición farmacéutica. Un cierre que se puede abrir sirve para cerrar la abertura proximal de la cánula. Preferentemente, la cánula es de longitud 6 a 8 cm, por ejemplo, 7 cm. Por ejemplo, una válvula unidireccional puede servir para cerrar la abertura proximal de la cánula, o de forma alternativa, se puede usar un medio de cierre adecuado, tal como un sello frangible, que se rompe tras la aplicación de presión. Un cierre frangible, o cierre rompible similar, únicamente se podría usar una vez, y necesitaría ser reemplazado si se va a reusar la cánula. El dispositivo comprende adicionalmente un medio de accionamiento para impulsar un volumen de fluido (por ejemplo, líquido, tal como agua, o gas, tal como aire) a través de la válvula unidireccional (o medio de cierre alternativo) y de la cavidad de descarga hasta la dosis de la composición farmacéutica fuera de la cavidad a través de la abertura distal de la cánula. El medio de accionamiento o accionador puede comprender un volumen adecuado de líquido o se puede cargar con un volumen adecuado de líquido para descargar la cavidad. Por ejemplo, el medio de accionamiento o accionador puede tener una cámara para contener un volumen de líquido que se puede llenar con un líquido adecuado antes del uso del dispositivo. Un líquido adecuado debería ser un líquido que no influya en la capacidad adsorptiva del carbón y puede ser agua o una solución médica, por ejemplo, una solución salina. El experto en la técnica será consciente de los líquidos adecuados que se pueden inyectar de forma segura en el recto del paciente. En otro ejemplo, el medio de accionamiento o accionador puede comprender un volumen adecuado de gas (por ejemplo, aire) o se puede cargar con un volumen adecuado de gas (por ejemplo, aire).

Al contener la composición farmacéutica dentro de la cavidad de la cánula, el carbón activado se puede mantener por separado del líquido (si el fluido es un líquido) hasta el momento de administración; en otras palabras, la composición farmacéutica es una dosis seca o polvo seco. Como el carbón activado (la composición farmacéutica) se almacena en una condición seca, no pierde su actividad durante un considerable periodo de tiempo y, por lo tanto, la actividad de las partículas de carbón es alta a medida que se inyectan en el paciente. Preferentemente, el líquido impulsor no se mezcla en gran medida con el carbón activado durante la administración, sino que simplemente fuerza el carbón activado fuera de la abertura distal de la cánula y en el recto del paciente. La función del líquido es servir como un pistón para impulsar el carbón en el paciente, y, por lo tanto, el líquido se puede denominar como un líquido impulsor o un propulsor.

La composición puede consistir en partículas de carbón activado que tienen un tamaño de partícula promedio mayor de 0,05 mm. Por ejemplo, si el tamaño de partícula se determina tamizando una porción de polvo a través de una serie de tamices graduados, el tamaño de partículas promedio determinado de esta manera puede ser mayor de 0,05 mm. Si el tamaño de partícula promedio es más bajo de 0,05 mm, entonces el medicamento puede ser difícil de manipular, puesto que será propenso a formar un polvo aerotransportado. Dichas partículas finas son difíciles de humectar y también se pueden aglutinar o aglomerar durante el almacenamiento y, por lo tanto, puede que no se descarguen fácilmente de la cánula. Los experimentos del solicitante indican que si se usan partículas finas que tienen un tamaño de partícula promedio más bajo de 0,05 mm, se pueden retener un 20 % a un 50 % de las partículas (es decir, la dosis) en la jeringa y, por lo tanto, no se administran realmente.

Los solicitantes han descubierto que si el carbón activado es de tamaño de partícula 0,15 mm a 1 mm, es preferente que el fluido (fluido motor) sea un líquido (por ejemplo, agua). De manera sorprendente, los solicitantes han descubierto que si el carbón activado es de tamaño de partícula 0,05 mm a 0,15 mm, el fluido (fluido motor) puede ser un líquido (por ejemplo, agua) o un gas (por ejemplo, aire).

Además de los intervalos de tamaño de partícula preferentes indicados anteriormente, es preferente que el carbón activado tenga una densidad en masa o densidad aparente de desde 0,015 a 0,6 g/cm³, por ejemplo, desde 0,4 g/cm³ a 0,5 g/cm³, preferentemente desde 0,44 g/cm³ a 0,45 g/cm³. La densidad en masa se puede calcular de acuerdo con el procedimiento estándar expuesto en ASTM D2854. La densidad en masa puede ser desde 0,15 a 0,05 g/cm³.

Las partículas de carbón activado se forman triturando material de carbón hasta el tamaño deseado.

La carga de la cánula con la composición farmacéutica puede ser una acción acometida por un paciente. Sin embargo, puede ser conveniente si el dispositivo se precarga con la composición farmacéutica. Por lo tanto, la composición farmacéutica se puede cargar en la cavidad de cánula en condiciones controladas y sellar en un extremo mediante el cierre que se puede abrir y en el otro extremo mediante un medio de sellado. Por ejemplo, dicho medio de sellado puede ser un sello extraíble que se extrae por el usuario antes de la administración o un sello frangible que se rompe tras el accionamiento. Un medio de sellado adecuado puede ser un protector o funda que protege la superficie externa de la cánula, o al menos de una porción insertable de la cánula. El medio de sellado puede ser incluso una segunda válvula unidireccional que permita al paso del contenido de la cavidad salir fuera de la cánula cuando se acciona el dispositivo.

El medio de accionamiento puede ser un accionador operado manualmente, por ejemplo, una jeringa o un fuelle o una pera. El accionador operado manualmente preferentemente se puede llenar con un líquido impulsor desde una fuente de dicho líquido. Por ejemplo, si el líquido impulsor es agua, entonces el agua se puede suministrar como agua estéril para inyección en un recipiente, tal como un matraz o un vial, y entonces transferir a un medio de accionamiento, tal como una jeringa, antes del uso del dispositivo. Por lo tanto, es preferente que el medio de accionamiento sea acoplable de manera extraíble del dispositivo para permitir que se cargue o llene con el líquido impulsor y entonces se acople al dispositivo en una disposición adecuada para forzar el líquido impulsor a través de la válvula unidireccional en la cavidad de cánula. Puede ser ventajoso para el medio de accionamiento que sea un accionador automático que administre un volumen de un líquido impulsor, por ejemplo, al pulsar un botón. Por ejemplo el medio de accionamiento puede ser un accionador motorizado que es operable para impulsar líquido desde una fuente de líquido a través de la válvula unidireccional y la cavidad de cánula para administrar la dosis de composición farmacéutica particular.

El dispositivo puede comprender un aro o anillo que se extiende radialmente hacia fuera desde una superficie externa de la cánula a una distancia predeterminada de la abertura distal para determinar la profundidad máxima de inserción de la cánula en el recto del paciente. Dicho aro o anillo presenta una barrera física que impide o dificulta que una porción de la cánula proximal al aro o anillo se inserte fácilmente a través del ano del paciente. El aro o anillo también puede ayudar a proporcionar a un usuario con la adquisición de la cánula que se permita la aplicación de fuerza de inserción en la dirección de un eje longitudinal de la cánula. Por ejemplo, un usuario puede aplicar una fuerza sobre una superficie proximal de un aro a anillo a fin de insertar la cánula hasta una profundidad en la que una superficie distal del aro o anillo hace tope con el ano del paciente.

La cánula se puede precargar con composición farmacéutica en un medio controlado. En dichas circunstancias, la cánula cargada se puede suministrar convenientemente como un componente desechable que contiene un volumen precargado de composición farmacéutica. Dicha cánula precargada se podría fijar a un dispositivo, el dispositivo se podría activar para administrar la composición farmacéutica, y, entonces, la cánula empleada se podría extraer del dispositivo y desecharse.

Puede ser conveniente para un paciente que padece fístula anal o fístula rectal suministrarle un kit de partes para el tratamiento de la enfermedad que comprenda un dispositivo como se describe anteriormente. Un kit para el tratamiento de la fístula (por ejemplo, anal y rectal) puede comprender un dispositivo impulsor (por ejemplo, como se describe anteriormente); un suministro de partículas de carbón activado de tamaño de partícula de 0,15 a 1 mm (por ejemplo, 0,5 mm a 0,4 mm, por ejemplo 0,15 a 0,3 mm, por ejemplo, 0,2 a 0,3 mm), o tamaño de partícula 0,05 a 0,15 mm; y opcionalmente una fuente de fluido (por ejemplo, líquido) para descargar las partículas de carbón activado a través del dispositivo. El carbón activado puede ser de tamaño de partícula 0,15 a 1 mm. El dispositivo impulsor es preferentemente un dispositivo para la administración rectal de carbón activado.

El carbón activado puede ser de tamaño de partícula promedio 0,15 a 0,3 mm. Un kit para el tratamiento de la fístula (por ejemplo, anal y rectal) puede comprender un dispositivo impulsor (por ejemplo, como se describe anteriormente); un suministro de partículas de carbón activado, en el que un 85 % o más de las partículas de carbón activado tienen un diámetro en el intervalo de 0,152 mm a 0,297 mm; y opcionalmente una fuente de fluido (por ejemplo, líquido) para descargar las partículas de carbón activado a través del dispositivo.

El líquido para descargar las partículas de carbón activado puede ser cualquier líquido adecuado. Preferentemente, el líquido es un líquido que no influye en las propiedades adsorptivas de las partículas de carbón activado y es seguro para la inyección en el recto del paciente. El experto en la técnica será consciente de muchos de dichos líquidos adecuados, pero, como un ejemplo, el líquido puede ser agua estéril, por ejemplo, agua para inyección, una solución salina, etc. El fluido puede ser un gas (por ejemplo, aire).

Como se describe anteriormente, puede ser ventajoso para las partículas de carbón activado que se precarguen en cánulas desechables insertables por vía rectal. De esta manera, un kit para el tratamiento de la fístula anal y rectal puede comprender una cánula desechable insertable por vía rectal que incluye (por ejemplo, una dosis única de) partículas de carbón activado; y opcionalmente un medio de activación que se puede llenar o cargar con un volumen de fluido motor (por ejemplo, líquido). El carbón activado puede ser de tamaño de partícula 0,15 a 1 mm. El carbón activado es de tamaño de partícula promedio 0,15 a 0,3 mm.

Un kit para el tratamiento de la fístula anal y rectal puede comprender una cánula desechable insertable por vía rectal que incluye (por ejemplo, una dosis única de) partículas de carbón activado, en el que un 85 % o más de las partículas de carbón activado tienen un diámetro en el intervalo desde 0,152 mm a 0,297 mm; y opcionalmente un medio de activación que se puede llenar o cargar con un volumen de fluido motor (por ejemplo, líquido o gas, tal como aire).

La cánula desechable puede ser acoplable de manera extraíble al medio de activación, de manera que el medio de activación pueda impulsar un volumen del fluido (por ejemplo, líquido) a través del cierre que se puede abrir de la cánula y la cavidad de cánula para descargar la dosis de carbón activado fuera de la cavidad de cánula a través de la abertura distal de la cánula. El kit también puede comprender un suministro del líquido/fluido motor. Preferentemente, el kit comprende una pluralidad de cánulas insertables por vía rectal, siendo cada cánula acoplable

de manera extraíble al medio de activación y estando cargada cada cánula con una dosis única de carbón activado. El carbón activado puede ser de tamaño de partícula promedio 0,15 a 0,3 mm.

Modos de realización específicos de la invención

Los modos de realización específicos de la invención se describirán ahora con referencia a las figuras en las que:

- 5 la figura 1 ilustra un dispositivo para administrar una dosis de una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la fístula de acuerdo con un modo realización de la invención que comprende partículas de carbón activado;
- la figura 2 ilustra una cánula insertable por vía rectal para su uso como una parte componente del dispositivo ilustrado en la figura 1;
- 10 la figura 3 ilustra una sección transversal longitudinal de la cánula insertable por vía rectal de la figura 2;
- la figura 4 ilustra un kit de partes para el tratamiento de las fístulas rectales y anales que comprende un dispositivo de acuerdo con el modo de realización de la figura 1 y una fuente de agua estéril;
- las figuras 5 a 10 ilustran las etapas de procedimiento implicadas en el uso del kit de la figura 4.
- 15 La figura 1 ilustra un dispositivo 10 para impulsar una dosis de una composición farmacéutica que comprende partículas de carbón activado en la cavidad rectal del paciente. Al paciente le han diagnosticado una fístula rectal o anal por parte de un profesional médico (por ejemplo, un médico) y se le ha evaluado como adecuado para, y probable que sea sensible a, dicho tratamiento. El dispositivo comprende una cánula insertable por vía rectal 20, una jeringa 30, y una longitud de tubo flexible 40 que acopla a la jeringa 30 a la cánula 20.
- 20 La cánula 20 se ilustra con mayor detalle en las figuras 2 y 3. La cánula 20 tiene una forma alargada en general y tiene un extremo proximal 25 y un extremo distal 26. Se define una cavidad 22 definida dentro de un cuerpo 23 de la cánula 20, teniendo la cavidad una abertura proximal 21 en el extremo proximal de la cánula que conduce a la cavidad 22 y una abertura distal 24 en el extremo distal de la cánula que conduce afuera de la cavidad 22. La cavidad 22 se extiende longitudinalmente entre la abertura proximal 21 y la abertura distal 24.
- 25 El cuerpo 23 de la cánula 20 define adicionalmente un aro o anillo que se extiende radialmente 27, que se extiende alrededor de una circunferencia del cuerpo de cánula 23 entre el extremo proximal 25 y el extremo distal 26. Una porción del cuerpo de cánula que se extiende desde el aro que se extiende radialmente hacia el extremo proximal de la cánula se puede denominar una porción proximal 25a del cuerpo de cánula 23. Asimismo, una porción del cuerpo de cánula 23 que se extiende desde el aro que se extiende radialmente 27 al extremo distal 26 se puede denominar una porción distal 26a de la cánula.
- 30 En el modo de realización específico descrito en el presente documento, la cánula está formada como una construcción de dos piezas. De esta manera, la porción distal del cuerpo de cánula 26a y la porción proximal del cuerpo de cánula 25a se forman como componentes de polietileno separados y entonces se enlazan entre sí para formar la cánula 20. El aro que se extiende radialmente está formado como parte de la porción proximal de la cánula 25a, pero evidentemente se podría formar como parte de la porción distal de la cánula 26a. La cánula también se
- 35 puede formar como un componente único.
- La porción distal 26a de la cánula está conformada y dimensionada externamente para ser insertada a través de un ano humano en un recto humano a fin de administrar la composición farmacéutica en la ampolla rectal del paciente. Por consiguiente, la porción distal 26a tiene una longitud de 7 cm y tiene una sección transversal externa sustancialmente circular. La porción distal 26a está ahusada a un ángulo de aproximadamente 2° y tiene un
- 40 diámetro exterior de 6,5 mm en el extremo distal 26. El aro que se extiende radialmente 27 tiene una sección transversal sustancialmente circular y un diámetro de 3,0 cm. La porción proximal 25a del cuerpo de cánula 23 también es de sección transversal sustancialmente circular y se ahúsa desde un diámetro interior de aproximadamente 7,7 mm (diámetro exterior de 15,5 mm) adyacente al aro que se extiende radialmente hasta un diámetro interior de aproximadamente 6,3 mm (diámetro exterior de 8,7 mm) en el extremo proximal 25 de la cánula.
- 45 La cavidad 22 definida dentro del cuerpo de cánula 23 se extiende longitudinalmente a través del cuerpo de cánula desde el extremo proximal 25 al extremo distal 26. En el extremo distal 26, termina la cavidad en la abertura distal 24. La abertura distal es de sección transversal sustancialmente circular y tiene un diámetro de 2,8 mm. En el extremo proximal de la cánula, la cavidad 22 está atravesada por una válvula unidireccional (no mostrada). El diámetro de la cánula en el extremo proximal es de 6,3 mm. La válvula unidireccional 50 se puede accionar para
- 50 permitir que los fluidos (por ejemplo, líquidos) entren en la cavidad 22 a través de la abertura proximal 21 de la cánula, pero no permite el paso del material contenido dentro de la cavidad 22 de la cánula fuera de la cavidad a través la abertura proximal 21. La cavidad es de aproximadamente 120 mm de longitud total desde la abertura proximal hasta la abertura distal. La cavidad tiene un diámetro máximo en la región del aro que se extiende radialmente, donde el diámetro de la cavidad interna es 7,7 mm. El volumen de la cavidad es aproximadamente

2,6 cm³ y la cánula está diseñada para ser cargada con aproximadamente 1,2 gramos o aproximadamente 1,3 gramos de partículas de carbón activado que tienen una densidad en masa de aproximadamente 0,45 g/cm³.

5 Una superficie superior 27a del aro que se extiende radialmente 27 sirve de tope para evitar que la cánula se inserte demasiado en el recto del paciente. A medida que se inserta la cánula hasta su profundidad de penetración máxima, la superficie superior 27a del aro que se extiende radialmente hace tope con el ano del paciente e impide la penetración en exceso inadvertida. Es evidente que el aro que se extiende radialmente no se necesita extender alrededor de toda la circunferencia de la cánula a fin de realizar esta función. Se puede usar cualquier saliente que se extienda radialmente que dificulte el paso de la cánula a través del ano si la penetración en exceso es una preocupación.

10 Una superficie inferior 27b del aro que se extiende radialmente 27a puede servir de resalto que permite a un usuario aplicar una fuerza de inserción en la dirección del extremo distal 26 de la cánula para facilitar su inserción.

15 El extremo proximal 25 del cuerpo de cánula 23 define una cavidad interna 28 en que se presiona una unión roscada para permitir que la cánula se acople a una fuente de fluido motor (por ejemplo, líquido). La rosca es compatible con adaptadores Luer que se conocen bien en la profesión médica. Los adaptadores Luer se usan comúnmente para fijar tubos y jeringas y agujas para uso médico.

La superficie interna de la cavidad 22 es sustancialmente cilíndrica en sección transversal y no comprende ningún cambio brusco en sección transversal a fin de minimizar la turbulencia cuando se fuerza un líquido a través de la cavidad 22.

20 En uso, una composición farmacéutica que comprende partículas de carbón activado está contenida dentro de la cavidad 22.

La composición farmacéutica comprende 1,2 g de carbón activado de tamaño de partícula promedio 0,15 mm a 0,3 mm, en la que un 85% o más de las partículas de carbón activado tienen un diámetro en el intervalo de 0,152 mm a 0,297 mm. El carbón activado se obtiene de Chemviron Carbon sometido a prueba para EUP 2010 Versión 7.

25 La cavidad 22 y la abertura distal 24 están dimensionadas y conformadas para optimizar la administración de partículas de carbón activado que tienen un tamaño de partícula promedio de entre 0,15 mm y 0,3 mm. Las partículas de este intervalo de tamaños son más fáciles de manipular en comparación con las partículas de carbón activado fino usadas previamente para tratamientos médicos y en gran medida no se pegan ni aglomeran dentro de la cavidad, lo que dificultaría su administración. A medida que las partículas se cargan dentro de una cavidad
30 alargada que tiene una abertura ancha, el agua que entra en la cavidad a través de la válvula unidireccional eficazmente sirve para empujar las partículas fuera de esta abertura. Preferentemente, el agua no se mezcla con las partículas dentro de la cavidad (aunque algo de mezcla es inevitable), sino que más bien la parte delantera del agua que entra a través de la válvula empuja la cavidad llena de partículas de carbón activado delante de ella.

35 Cuando se carga dentro de la cavidad 22, se impide que las partículas de carbón salgan a través de la abertura proximal 21 por medio de la válvula unidireccional 50 que atraviesa la abertura proximal. La abertura distal 24 también se puede cerrar por un medio de cierre a fin de retener las partículas dentro de la cavidad 22. Por ejemplo, el dispositivo puede comprender un sello extraíble o un sello frangible que atraviesa la abertura distal 24. De forma alternativa o adicional, el dispositivo puede comprender un protector que sirve para cerrar la abertura distal 24 y así retener cualquier composición farmacéutica dentro de la cavidad 22 hasta que se desee usar el dispositivo.

40 El cuerpo de cánula está formado por un procedimiento de moldeo por inyección a partir de polietileno de calidad médica. El polietileno es un material sustancialmente inerte que se usa comúnmente en dispositivos médicos. Se advierte que la cánula se puede formar a partir de cualquier material médico adecuado y que la persona experta en la técnica es consciente de dicho material. Por ejemplo, la cánula se puede fabricar de un polietileno, polipropileno o un policarbonato o algún otro polímero de calidad médica conveniente.

45 La jeringa es una jeringa estándar que tiene una capacidad de líquido de 12 ml, y comprende un émbolo 31 que es deslizante dentro de un cilindro 32. La jeringa tiene una conexión de tipo Luer roscada 33, que permite que la jeringa se acople al tubo flexible 40. La jeringa sirve de medio de accionamiento del dispositivo para impulsar un volumen de líquido a través de la cavidad de cánula 22 para descargar una dosis de composición farmacéutica contenida dentro de la cavidad de cánula.

50 El tubo flexible 40 se forma a partir de poli(cloruro de vinilo) (PVC) flexible de calidad médica y tiene un diámetro interno de 2,6 mm, una longitud de 45 cm, y una capacidad (es decir, el volumen definido por la luz del tubo) de 2,4 ml. Cada extremo del tubo flexible termina en una conexión de tipo Luer 41, 42. Una primera conexión Luer 41 permite que el tubo flexible se conecte al extremo proximal de la cánula 20 mientras que una segunda conexión Luer 42, en el extremo opuesto del tubo flexible con respecto a la primera conexión Luer 41, permite que el tubo flexible
55 se conecte a la jeringa 30.

- Puede ser particularmente conveniente suministrar a un paciente tanto el dispositivo como cualquier elemento adicional que necesita para autoadministrarse una dosis de una composición farmacéutica que comprende partículas de carbón activado. De esta manera, puede ser ventajoso suministrar elementos componentes de un dispositivo para administrar una dosis de composición farmacéutica y otros materiales en forma de un kit. Un modo de realización de dicho kit se ilustra en la figura 4. Este kit incluye partes componentes de un dispositivo como se describe anteriormente, es decir, una cánula insertable por vía rectal 20, una jeringa 30 y una longitud de tubo flexible 40 para conectar la jeringa a la cánula (el tubo flexible se muestra conectado a la cánula). El kit también comprende un recipiente lleno de agua para inyección 60. El agua para inyección se usa como fluido motor para expulsar la composición farmacéutica a través de la cánula y en el paciente.
- El kit puede comprender otros componentes. Por ejemplo, el kit puede incluir un suministro de carbón activado para su carga en la cánula. El kit puede comprender una pluralidad de cánulas, cada una precargada con una dosis de carbón activado.
- En las figuras 3 y 4, se muestra la cánula 20 con su porción distal 26a enfundada dentro de un protector 29. El protector comprende un tapón o tapa 29a y una funda dependiente de manera descendiente 29b, y ambos enfundan la porción distal de la cánula 26a y cierran la abertura distal 24, reteniendo así el medicamento dentro de la cánula.
- La cánula se suministra precargada con una composición farmacéutica que consiste en partículas de carbón activado. Se puede usar el kit ilustrado en la figura 4 para administrar una dosis de una composición farmacéutica que comprende partículas de carbón activado como se describe a continuación.
- Las figuras 5 a 10 ilustran un procedimiento de uso del kit como se ilustra en la figura 4 a fin de administrar una dosis de partículas de carbón activado en una cavidad rectal del paciente. Las partes componentes individuales del kit se extraen del envase en el que se suministran y se exponen ante el usuario. El émbolo 31 de la jeringa 30 se retira hasta la marca de 11 ml en el cilindro 32 de la jeringa (como se ilustra en la figura 5). Entonces el usuario extrae un corcho de sellado 61 que sirve para sellar el recipiente de agua para inyección 60 (ilustrado en la Figura 6). El recipiente de agua 60 se mantiene en una posición vertical, de modo que su contenido no se derrama.
- La jeringa 30 se acopla al recipiente de agua 60 a fin de cargar la jeringa con agua. La conexión Luer roscada 33 de la jeringa se engancha con una rosca coincidente correspondiente en el cuello 62 del recipiente de agua 60 (ilustrado en la figura 7).
- El recipiente de agua 60, con la jeringa colocada, se invierte ahora (ilustrado en la Figura 8). Entonces el émbolo 31 de la jeringa 30 se oprime hasta la marca de 3 mm. Esta acción provoca que el aire dentro del cilindro de la jeringa se fuerce en el interior del recipiente de agua 60, que presuriza el recipiente. Entonces se retira de nuevo el émbolo. Al retirar el émbolo, el agua para inyección pasa al cilindro de la jeringa. Si se requiere, se puede oprimir y retirar repetidamente el émbolo. Después de estas etapas, el cilindro de la jeringa se debe llenar con agua para inyección desde el recipiente de agua 60 (esto se ilustra en la figura 9). Evidentemente, se puede usar cualquier técnica para llenar la jeringa con el agua.
- La cánula 20, que se precarga con la composición farmacéutica como se describe anteriormente, se acopla al tubo flexible enroscando las conexiones Luer en el tubo flexible con conexiones equivalentes en la cánula. Asimismo, el tubo flexible también se conecta a la jeringa llena de agua acoplando las conexiones Luer en el tubo flexible y en la jeringa (figura 10).
- Inmediatamente antes del uso, la cubierta o protector 29 se extrae de la cánula 20. Esto abre la abertura distal 24 de tal manera que la composición farmacéutica se puede forzar hacia afuera. Si se desea, las superficies externas de la porción distal 26a de la cánula se pueden lubricar, por ejemplo, con vaselina. Dicha lubricación puede mejorar el bienestar del paciente al insertar la cánula. En algunos modos de realización, se puede lubricar la porción distal de la cánula. Entonces la porción distal 26a de la cánula 20 se inserta cuidadosamente a través del ano del paciente de modo que el extremo distal 26 y la abertura distal 24 entran en la cavidad rectal del paciente. La cánula se debe insertar hasta que el aro que se extiende radialmente 27 hace tope con el ano e impide la inserción adicional.
- Con la cánula en posición, se presiona rápidamente el émbolo 31 de la jeringa 30. El émbolo se debe desplazar preferentemente hasta su extensión completa durante un período de no más de 2 segundos. El agua para inyección contenida dentro del cilindro de la jeringa se fuerza fuera de la jeringa y a través del tubo flexible 40, a través de la válvula unidireccional 50 que cierra la abertura proximal 21 de la cánula y en la cavidad de cánula. Al entrar en la cavidad de cánula 22, el flujo de agua fuerza la composición farmacéutica que está contenida dentro de la cavidad fuera de la cavidad a través de la abertura distal 24 y en la cavidad rectal del paciente.
- Después de la administración de la composición farmacéutica, se extrae la cánula del recto del paciente. Entonces la cánula se puede limpiar, si se va a reusar, o desechar, si el dispositivo únicamente está destinado a un solo uso.
- El dispositivo, kit y procedimiento de uso del dispositivo y kit como se describe en el presente documento se refieren a un modo de realización específico. Es evidente que se pueden variar muchos factores sin cambiar la naturaleza de la invención. Por ejemplo, el modo de realización descrito en detalle anteriormente utiliza una jeringa como un medio de accionamiento para impulsar un volumen de líquido a través de la cavidad de cánula. En su lugar, se puede usar

cualquier medio de accionamiento adecuado. Por ejemplo, puede ser posible usar un fuelle o una pera como una alternativa a una jeringa. En particular, puede ser posible reemplazar la jeringa por un medio de inyección automático o motorizado para impulsar el volumen de líquido.

5 El volumen real de líquido inyectado y, por lo tanto, el tamaño de la jeringa, se pueden variar. Por ejemplo, puede ser deseable dicha variación si el volumen de la cavidad de cánula es más grande o más pequeño que el modo de realización descrito anteriormente, o si la longitud del tubo flexible es más larga o más corta. El volumen de líquido debe ser suficiente para impulsar todo el contenido de la cánula en el recto del paciente sin administrar un volumen excesivo de líquido al paciente.

10 Aunque el modo de realización descrito anteriormente usa un tubo flexible dispuesto entre la jeringa y la cánula, otros modos de realización pueden prescindir del tubo flexible y proporcionar una conexión directa entre la cánula y jeringa u otros medios para impulsar el volumen de líquido.

Se puede variar el tamaño y forma de la cánula de las dimensiones descritas en el modo de realización anteriormente. Por ejemplo, las cánulas de diferentes tamaños permiten dispensar diferentes volúmenes de composición farmacéutica a un paciente.

15 Como se expone anteriormente, los solicitantes han descubierto que si el carbón activado es de tamaño de partícula 0,15 mm a 1 mm, se debe usar un líquido (por ejemplo, agua) como líquido impulsor para administrar el polvo seco. De manera sorprendente, los solicitantes han descubierto que si el carbón activado es de tamaño de partícula 0,05 mm a 0,15 mm, el fluido (fluido motor) puede ser bien un líquido (por ejemplo, agua, como anteriormente) o un gas (por ejemplo, aire).

20 **Ejemplo 1: un estudio prospectivo abierto que evalúa la eficacia y seguridad del carbón activado para el tratamiento de fístulas perianales crónicas no complicadas**

Antecedentes

Se administró el carbón activado usando el dispositivo descrito anteriormente e ilustrado en las figuras adjuntas.

25 Las tasas de curación espontánea de la fístula se consideran muy bajas, del orden de un 4 al un 5 % (experiencia clínica de los investigadores participantes). Por seguridad, se usó un valor de un 10 % en la configuración del ensayo (por ejemplo, para el cálculo del número de sujetos), lo que quiere decir que se podría seleccionar un diseño no controlado como el diseño preferente para este ensayo piloto inicial. Este diseño permite una indicación preliminar de efecto.

30 Se seleccionó la evaluación clínica de la curación de la fístula (curada/no curada) como el criterio de valoración primario, puesto que este es el criterio de valoración usado en la práctica clínica diaria. También se efectuaron evaluaciones mediante ecografía rectal a causa de que estas pueden proporcionar medidas más detalladas del grado de curación en comparación con la evaluación clínica (curada/no curada).

35 Los criterios de valoración secundarios están menos establecidos, pero todavía son de importancia para la evaluación del beneficio/efecto. Es muy importante medir si el paciente siente alguna mejora, pero no existen herramientas validadas disponibles para medir la respuesta notificada del paciente en enfermedad fistulizante perianal. En este estudio, se usó una escala EVA para evaluar el dolor y encopresis, y se usó un cuestionario para evaluar el impacto en la función diaria, y también la percepción de la facilidad de uso.

Dosis y programación

40 La dosis administrada mediante el dispositivo médico en el ensayo fue 2,6 g/día. A fin de proporcionar tanto carbón activado a las áreas afectadas como fuera posible, el dispositivo se usó dos veces al día (con al menos 6 horas entre administraciones); de esta manera, el dispositivo se usó para administrar carbón activado a una dosis de 1,3 g dos veces al día.

La dosis se administró por el paciente por la mañana: después del desayuno (después de la defecación), y por la noche, antes de "ir a la cama".

45 Se eligió un periodo de tratamiento de 8 semanas. Puesto que el principal problema con todas las modalidades de tratamiento existentes son las altas tasas de recurrencia (un 20-60 %), es pertinente realizar una consulta de seguimiento. En este estudio, la consulta de seguimiento estaba programada para ser realizada al menos 4 meses después de la última administración.

Selección de la población de ensayo

50 Para este ensayo inicial en fístulas perianales, se seleccionó una población con pocas complicaciones y localización baja, más fácilmente accesible. Se seleccionaron 30 pacientes. El reclutamiento de pacientes se realizó como se describe a continuación:

1. Se ofreció una oportunidad para participar en el ensayo a los pacientes que tienen síntomas de sus fístulas y se remitieron al o contactaron el centro por sí mismos.

2. Tras la revisión de la historia clínica/bases de datos, se contactó a los pacientes y se les solicitó participar en el ensayo.

5 Los criterios de inclusión para el ensayo son como sigue:

1. Pacientes con fístulas perianales diagnosticadas mediante exploración clínica y evaluadas como "no curadas/abiertas"

2. Fístula clasificada como interesfinteriana y transesfinteriana de acuerdo con la clasificación de Parks

3. Fístula superficial que implica una parte del músculo esfínter externo

10 4. Edad: ≥ 18 años y ≤ 75 años

5. Consentimiento informado y/o carta de autorización (según proceda) obtenidos

Los criterios de exclusión fueron como sigue:

6. Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

7. Fístulas rectovaginales

15 8. Fístulas rectouretrales

9. Fístulas rectovesicales

10. Fístula extraesfinteriana y supraesfinteriana de acuerdo con la clasificación de Parks

11. Fístulas complicadas (por ejemplo, fístulas en herradura) evaluadas por el investigador

12. Cualquier tratamiento quirúrgico previo para fístulas perianales

20 13. Fístulas subcutáneas que no implican ninguna parte del esfínter externo

14. Neoplasia maligna colorectal y/o anal

15. Otra neoplasia maligna que requiere tratamiento activo

16. Otras enfermedades que según la opinión del investigador deben ser contraindicadas

17. Sujetos que no pueden completar los procedimientos del estudio según la opinión del investigador

25 No existen restricciones en el tratamiento recibido antes de este ensayo. Durante el ensayo no se permitieron tratamientos antiinflamatorios (como AINE), antibióticos, tratamientos simultáneos inmunomoduladores (incluyendo corticosteroides, metronidazol y tratamiento anti TNF α). Se evitó cualquier otro tratamiento para la fístula durante la participación en el ensayo.

30 El dispositivo médico en investigación (DMI) se ilustra en los dibujos adjuntos (véase especialmente las figs. 1 y 4) y consistió en:

1. Conjunto de cánula rectal

a. Cánula rectal con protector, válvula y cámara para carbón

b. Tubo de conexión con conector hembra

c. Tapón de vaselina (vaselina amarilla blanda/*vaselinum flavum*)

35 d. 1,3 g de carbón activado (para inyección en el recto)

2. 10 ml de agua estéril (calidad Ph. Eur.) en recipiente de plástico

3. Jeringa estéril (marcado CE) - 10 ml

40 Todos los dispositivos médicos se proporcionan por Nordic Drugs AB. Se enseñó a los sujetos el uso del dispositivo por el investigador o una enfermera. Se administró el carbón activado (Carbón Activado 610C (EUP 2010)) usando 10 ml de agua estéril (Fresenius Kabi) por medio de una jeringa estéril (BRAUN Injekt, marcado CE) mediante el procedimiento descrito anteriormente.

Todos los componentes medicinales del dispositivo se manipularon de acuerdo con los principios de las normas de correcta fabricación y directrices ISO aplicables.

Procedimiento de ensayo

45 Día 1/valor de referencia

En el día 1, se obtuvo el consentimiento y se indicó al paciente cómo usar el dispositivo. El investigador realizó una evaluación global del estado de salud de los pacientes a fin de confirmar la idoneidad. No se requieren exploraciones, excepto para el tacto rectal y la evaluación clínica de la fístula. Se realizó una rectoscopia a fin de descartar neoplasias malignas y fístulas localizadas en partes altas. Las muestras se tomaron y enviaron al laboratorio local para su análisis para determinar: CRP, Hb y WBC.

50

Se efectuó una evaluación clínica de la anatomía de la fístula mediante ecografía anal.

Se entregó al paciente el formulario para la evaluación de los síntomas del paciente y el impacto sobre la función diaria y se completó en la consulta.

Semana 2 (consulta telefónica):

Mediante entrevista telefónica se preguntó a los pacientes si habían usado el dispositivo médico; se preguntó a los pacientes si tuvieron algún problema con el dispositivo y si observaron algún evento adverso.

Semana 8 (final de la intervención)

- 5 El investigador realizó una evaluación global del estado de salud de los pacientes a fin de observar cualquier cambio posible (=eventos adversos) no notificado todavía por el paciente. No se realizaron exploraciones, excepto para el tacto rectal y la evaluación clínica de la fístula.

Se preguntó a los pacientes si experimentaron algún problema con el dispositivo y si observaron algún evento adverso.

- 10 Se realizó una rectoscopia. Las muestras se tomaron y enviaron al laboratorio local para su análisis para determinar: CRP, Hb y WBC.

Se realizó una evaluación clínica de cierre de fístula mediante ecografía anal (para determinar la curación de la fístula y tipo). Se entregó al paciente el formulario para la evaluación de los síntomas del paciente y el impacto sobre la función diaria y se completó en la consulta. Se preguntaron cuestiones sobre la aceptabilidad/rendimiento del dispositivo médico por parte del paciente.

- 15

Semana 24 (seguimiento)

Se efectuó una exploración médica (tacto rectal únicamente), junto con evaluación clínica de cierre de fístula mediante ecografía anal (curación de la fístula y tipo). Se entrega al paciente el formulario para la evaluación de los síntomas del paciente y el impacto sobre la función diaria y se completa de nuevo en la consulta.

- 20 Evaluaciones y resultados

El criterio de valoración primario fue la evaluación clínica de curación de la fístula (curada/no curada). La curación se definió como la fístula cerrada y sin secreción observada mediante inspección visual.

Se realizó rectoscopia, y el resultado se dio en una escala de 1 a 5 (1=ulceraciones, 2=fístula, 3=abscesos, 4=estenosis, 5=fisura).

- 25 Se entregó a los pacientes un formulario para la evaluación de los síntomas del paciente y el impacto sobre la función diaria. Se usó una escala EVA de 10 puntos para evaluar el dolor y encopresis (0=sin dolor/encopresis, 10=dolor insoportable/encopresis). Además, se usó un cuestionario para evaluar el impacto sobre la función diaria. También se preguntó a los pacientes las siguientes cuestiones relacionadas con el dispositivo médico al final del estudio:

- 30
1. ¿Le gustaría usar KULIST de nuevo?
Si la respuesta es no: por favor, explique por qué
 2. Describa las ventajas y desventajas del dispositivo
 3. ¿Ha tenido alguna dificultad para usar el dispositivo?
 4. ¿El dispositivo podría ser más fácil de usar? ¿Cómo?

- 35 Resultados

Los siguientes resultados preliminares están basados en los datos de la semana 8 (final de la intervención) de 26 de los 28 pacientes inscritos.

- 40 Los datos del criterio de valoración primario, la curación, indican que por encima de un 30 % (30,7 %) tienen curación completa (fístula cerrada, sin descarga). El intervalo de confianza (datos no mostrados) indica que los resultados son de significación estadística. Esto es una mejora espectacular en la tasa de curación espontánea evaluada por la clínica (un 4 a un 5 %), y es indicativa de que este tratamiento puede proporcionar una alternativa real a la cirugía.

La comunicación oral con los sitios de prueba ha revelado que, además, al menos otros 2 pacientes han experimentado mejoras y signos de curación, tales como encopresis reducida.

- 45 En general, los pacientes descubrieron que sistema rectal era más fácil de operar.

El único evento adverso observado (1 paciente) fue el estreñimiento. No se notificaron efectos colaterales o eventos adversos desde el propio dispositivo. De esta manera, el uso de carbón activado administrado por vía rectal (de tamaño específico) es eficaz y evita los inconvenientes de los procedimientos previos, y los riesgos asociados con la intervención quirúrgica.

- 50 **Ejemplo 2**

ES 2 570 958 T3

Se administró el carbón activado usando el dispositivo descrito anteriormente e ilustrado en las figuras adjuntas.

- 5 Se administró carbón activado de tamaño de partícula 0,05 a 0,15 mm (malla de EE. UU. de tamaño de malla 100x270) usando aire (en lugar de agua) como el propulsor/fluido. Los solicitantes descubrieron que la administración se administró eficazmente por vía rectal, con aire como el propulsor. Los solicitantes también descubrieron que el carbón activado de tamaño de partícula 0,05 a 0,15 mm (malla de EE. UU. de tamaño de malla 100x270) se administró eficazmente usando agua como el propulsor/fluido.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición para su uso en el tratamiento de la fístula, comprendiendo la composición carbón activado de tamaño de partícula 0,15 a 1 mm, en la que la composición es para su administración por vía rectal como una dosis seca.
2. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el carbón activado es de tamaño de partícula promedio 0,15 a 0,3 mm.
3. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que un 85 % o más de las partículas de carbón activado tienen un diámetro en el intervalo de 0,152 mm a 0,297 mm.
- 10 4. Una composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente para su uso en el tratamiento de la fístula rectal o anal.
5. Una composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente que comprende 450 µg a 10 g de carbón activado.
- 15 6. Una composición que comprende carbón activado para su uso en el tratamiento de la fístula, comprendiendo la composición carbón activado de tamaño de partícula 0,05 a 0,15 mm, en la que la composición es para su administración por vía rectal como una dosis seca usando gas como un fluido motor.

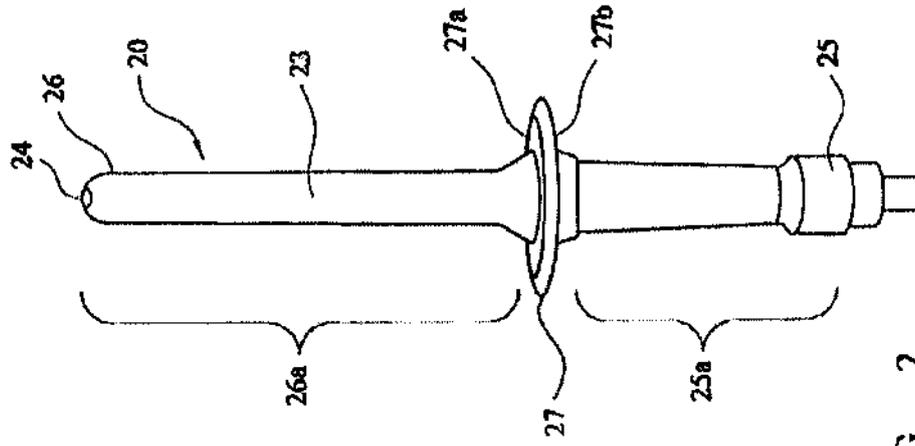


FIG. 2

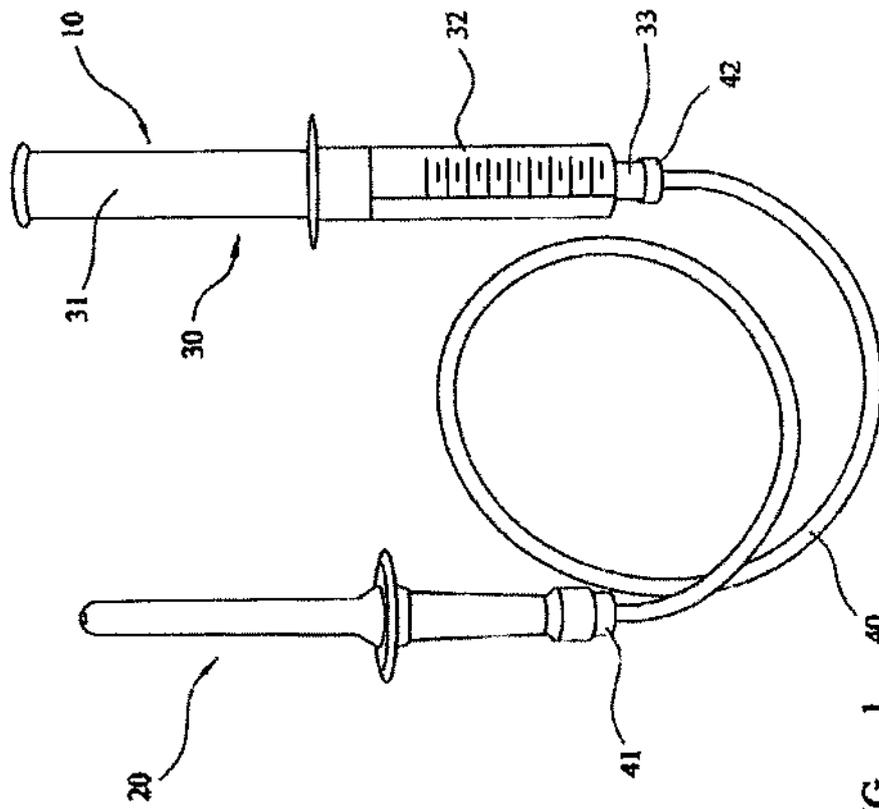


FIG. 1

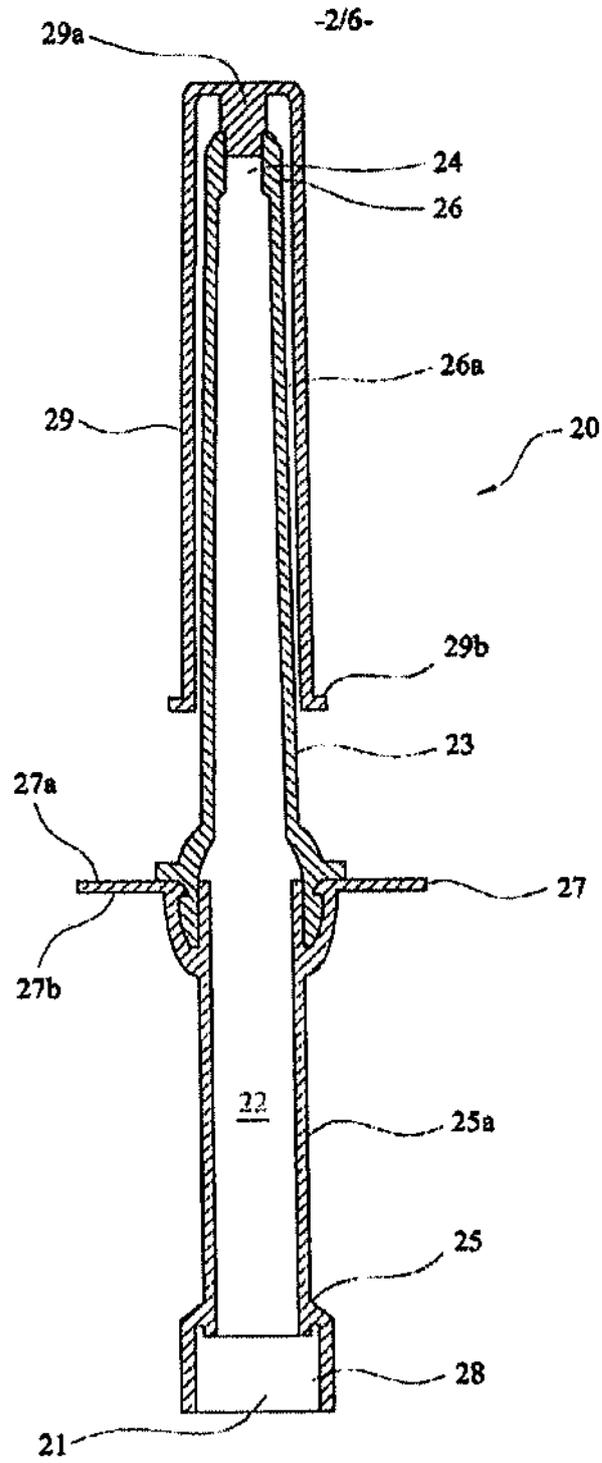


FIG. 3

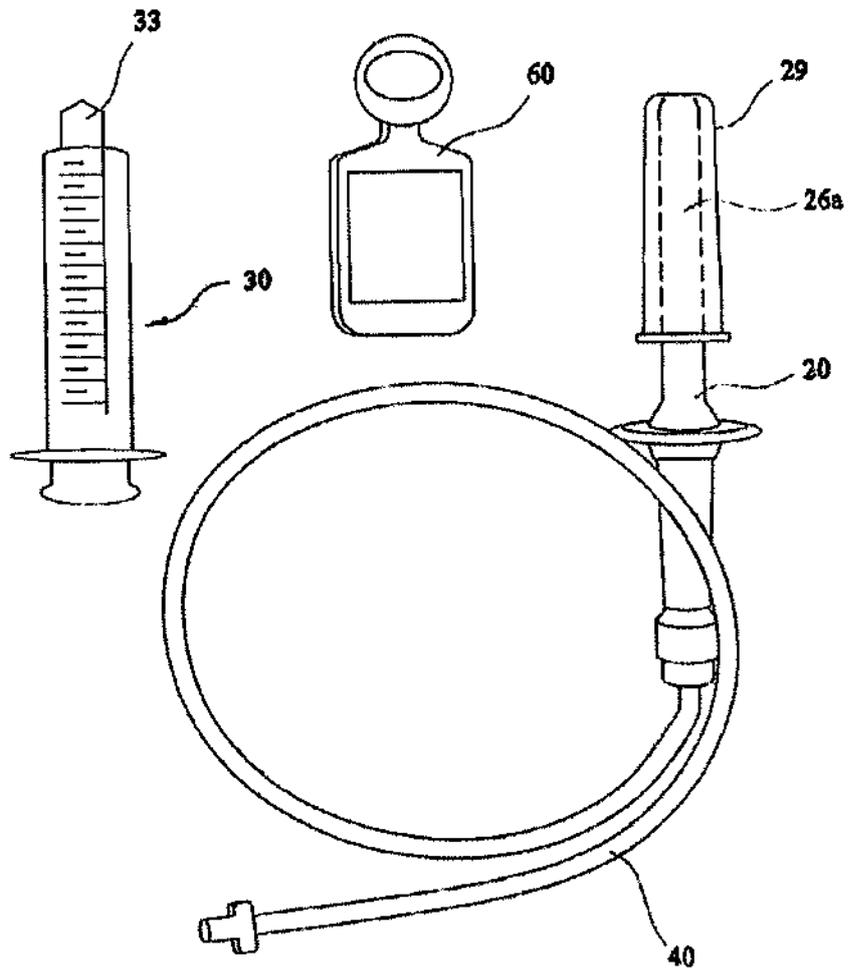


FIG. 4

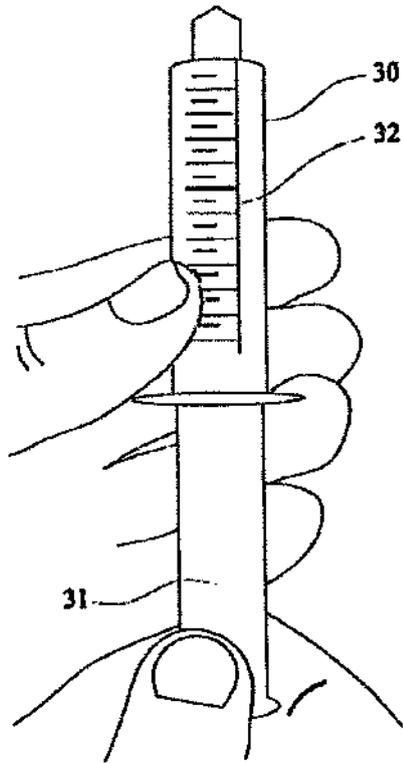


FIG. 5

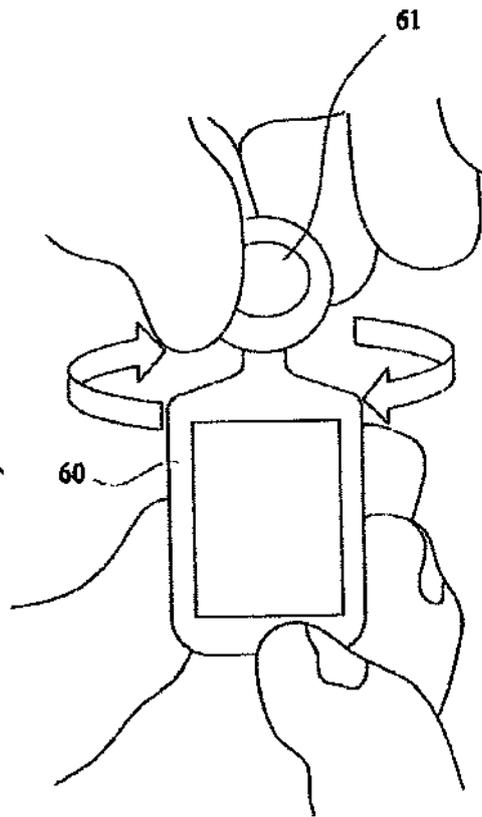


FIG. 6

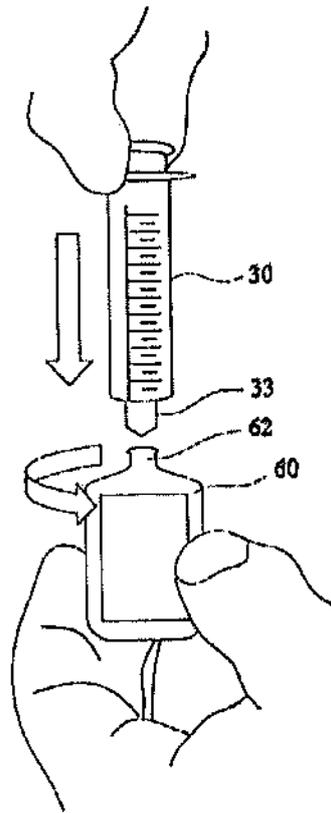


FIG. 7

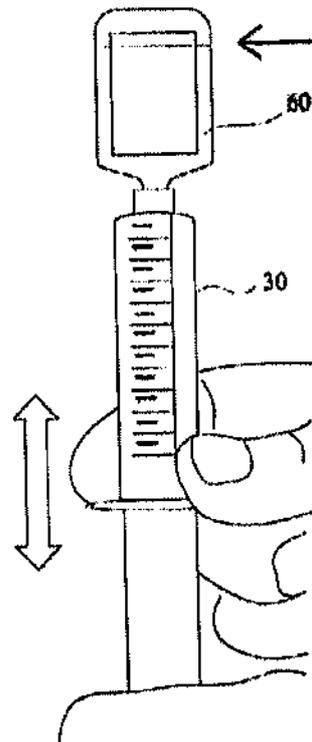


FIG. 8

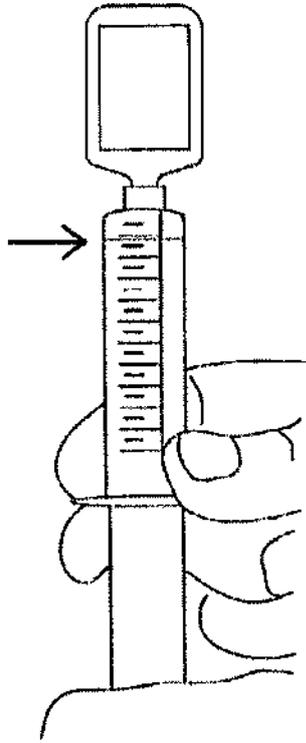


FIG. 9

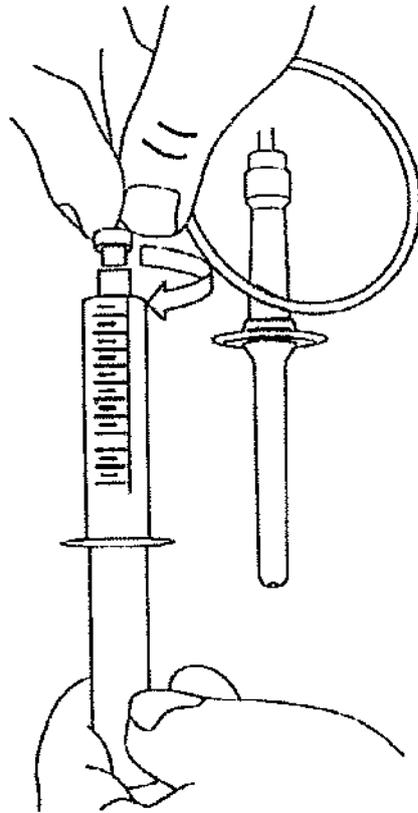


FIG. 10