

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 630 102**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4164 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.04.2012** **PCT/IL2012/050148**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.11.2012** **WO12147084**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2012** **E 12775955 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016** **EP 2701702**

54 Título: **Oximetazolina para el tratamiento de trastornos ano-rectales**

30 Prioridad:

26.04.2011 US 201161478949 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.08.2017

73 Titular/es:

RDD PHARMA LTD. (100.0%)
7 Bezalel Street P.O. Box 633
87516 Ofakim, IL

72 Inventor/es:

BARAK, NIR y
RICE, HOWARD LAWRENCE

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 630 102 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).

Oximetazolina para el tratamiento de trastornos ano-rectales**Descripción****5 CAMPO DE LA INVENCION**

[0001] La presente invención proporciona métodos para el tratamiento de trastornos ano-rectales, específicamente, la incontinencia fecal, mediante la administración a un sujeto necesitado de composiciones que comprenden oximetazolina como un ingrediente activo. La presente invención proporciona además kits que comprenden composiciones de oximetazolina adecuadas para aplicación tópica, para el tratamiento de trastornos ano-rectales.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La incontinencia fecal es un trastorno común en hombres y mujeres, aunque es más frecuente en las mujeres. Los mecanismos que causan la incontinencia anal usualmente implican reducción del tono de reposo de los esfínteres anales externos e internos, y daño en los músculos elevadores del ano, especialmente, el músculo puborrectal.

[0003] Los tratamientos convencionales de la incontinencia fecal incluyen rehabilitación del suelo pélvico por ejercicios o intervenciones quirúrgicas y terapia con medicamentos. El entrenamiento de biorretroalimentación es uno de los tratamientos que involucran ejercicios de fortalecimiento muscular para mejorar el reposo del canal anal y la presión de aplastamiento, y para mejorar la simetría de la función del canal anal.

[0004] La terapia farmacológica se dirige principalmente a mejorar la consistencia de las heces, e incluye el uso de morfina y loperamida entre otros. La terapia farmacológica también incluye la administración de fosfato de codeína para reducir la motilidad intestinal (peristalsis), o laxantes para suavizar las heces y aliviar el estreñimiento. Se encontró que la terapia con valproato de sodio era útil en el tratamiento de la incontinencia menor después de la anastomosis ileoanal (Kusunoki et al., Surgery, 1990, 107: 311-315). También se demostró que la respuesta contráctil in vitro del esfínter anal interno a la noradrenalina se disminuye en la incontinencia (por ejemplo, Speakman et al., Digestive Diseases and Sciences, 1993, 38 (11): 1961-1969). Se demostró que la terapia con Solesta™, un agente voluminoso biocompatible viscoso, es superior al tratamiento simulado, lo que da como resultado una reducción del 50% de los episodios de incontinencia.

[0005] Sin embargo, la forma más común de tratamiento es la reparación quirúrgica, tal como la creación de un neo-esfínter que consiste en injertar músculo desde otras partes del ano, o una colostomía. Sin embargo, las tasas de éxito de cirugías, como la esfínteroplastia anal externa, son alrededor del 50% o menos.

[0006] Terapias de fármacos recientes dirigidas a aumentar la presión anal de reposo de un paciente que tiene una reducida presión anal de reposo se describen en la Patente de EE.UU. N^{os}. 6.635.678 y 7.781.444. Terapia de acuerdo con estas publicaciones implica la administración tópica en y/o alrededor del canal anal de un paciente de una composición que comprende al menos 5% en peso de un agonista α -adrenérgico, en particular, noradrenalina, metoxamina y fenilefrina. Sin embargo, según estas publicaciones no se observó ningún aumento significativo en la presión de reposo máxima para concentraciones de fenilefrina por debajo del 10%, donde las concentraciones recomendadas son de 10-30% de fenilefrina.

[0007] La oximetazolina es un agonista adrenérgico α conocido comercialmente durante mucho tiempo como un descongestionante tópico en forma de aerosoles nasales, tales como, Afrin™ (por ejemplo, US 6.824.762). También se sugirió la aplicación tópica de oximetazolina para tratar el dolor mantenido con simpatía en tejidos periféricos (por ejemplo, RE 41,998), para reducir o eliminar el dolor asociado con una jeringa, un palillo de aguja o un palo de lanceta como un vasoconstrictor combinado con anestésico local (por ejemplo US 7,883,488) y para mejorar telangiectasias (US 7,838,563) entre otros usos.

[0008] Hasta la fecha, no se conoce ningún tratamiento farmacológico particularmente eficaz para el tratamiento de trastornos ano-rectales, tales como la incontinencia fecal.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0009] La presente invención proporciona composiciones, métodos y kits para el tratamiento de trastornos ano-rectales, tales como, la incontinencia fecal. Más específicamente, la invención se refiere al uso tópico ventajoso de oximetazolina y sus sales o derivados, para el tratamiento de trastornos ano-rectales.

[0010] La presente invención se basa en parte en el aumento inesperado en la presión anal de reposo obtenidos tras la administración local de concentraciones relativamente bajas de oximetazolina. Sorprendentemente, los inventores de la presente invención han encontrado que a diferencia de otros agonistas adrenérgicos α , específicamente, fenilefrina, que o bien tienen un efecto a corto plazo o que no presentan un efecto pronunciado sobre una presión anal en reposo, administración local de oximetazolina proporciona un incremento pronunciado a

largo plazo de la presión anal en reposo. Ventajosamente, el efecto mejorado de la oximetazolina se ejerció sólo con 1 mg (0,1%) de oximetazolina, una dosis que es más de un orden de magnitud menor que las dosis menos eficaces de fenilefrina (40 mg y 80 mg) probadas por los inventores. Por otra parte, la dosis de oximetazolina que se demostró eficaz es inferior en más de 2 órdenes de magnitud de las dosis de la técnica anterior de otros agonistas adrenérgicos (por ejemplo, US 6.635.678 y US 7.781.444 que recomiendan el uso de dosis de 10% a 30% de fenilefrina para obtener un aumento significativo de la presión media de reposo). El uso de tales bajas concentraciones de oximetazolina es particularmente ventajoso en vista de los efectos secundarios cardiovasculares dependientes de la concentración que se ejercen por los agonistas adrenérgicos.

[0011] Otra ventaja ejercida por el método de la invención consiste en liberar a los pacientes que sufren de pérdida anal de la necesidad de someterse a una cirugía mayor. Por lo tanto, el efecto de la oximetazolina en el aumento de la presión anal en reposo responde a la necesidad deseada de medios terapéuticos efectivos no invasivos para el tratamiento de trastornos ano-rectales.

[0012] Por consiguiente, en un primer aspecto la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno ano-rectal, que comprende la administración a un paciente en necesidad de la misma de una composición farmacéutica que comprende una oximetazolina como ingrediente activo o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado de la misma, en donde la concentración del ingrediente activo es aproximadamente 0,1%.

[0013] El término "aproximadamente 0,1%" como se usa aquí se refiere a concentraciones dentro del intervalo de 0,05% a 1%. Ese intervalo se demostró eficaz para aumentar la presión anal de reposo de un paciente necesitado y al mismo tiempo era seguro en términos de trastornos cardíacos.

[0014] De acuerdo con una realización, el ingrediente activo es hidrocloreuro de oximetazolina.

[0015] De acuerdo con otra realización, la concentración del ingrediente activo está dentro del intervalo de 0,05% a 1%. De acuerdo con una realización particular, el ingrediente activo es hidrocloreuro de oximetazolina y la concentración de hidrocloreuro de oximetazolina está dentro del intervalo de 0,05 - 1%, o dentro del intervalo de 0,08 - 0,8% o aproximadamente 0,1%. Cada posibilidad es una realización separada de la invención.

[0016] De acuerdo con otra realización adicional, el tratamiento de acuerdo con la presente invención es eficaz durante al menos 4 horas.

[0017] Según otra realización adicional, la composición comprende además al menos un vehículo, diluyente, excipiente o combinaciones de los mismos. Cada posibilidad es una realización separada de la invención.

[0018] De acuerdo con otra realización adicional, la composición farmacéutica se selecciona del grupo que consiste en: acción prolongada, formulación de liberación controlada, formulación de liberación sostenida, formulación bioadhesiva, formulación mucoadhesiva, y formulación de liberación lenta. Cada posibilidad es una realización separada de la invención.

[0019] De acuerdo con otra realización adicional, el trastorno anorrectal se selecciona del grupo que consiste en: la incontinencia fecal, fístula anorrectal, anastomosis rectal prolapsada y ileal de bolsa-anal. Cada posibilidad es una realización separada de la invención.

[0020] De acuerdo con otra realización adicional, la composición farmacéutica se aplica localmente con una cualquiera o más de las localizaciones seleccionadas del grupo que consiste en el esfínter anal interno, esfínter anal externo, en el interior del canal anal y el anodermo. Cada posibilidad es una realización separada de la invención.

[0021] De acuerdo con otra realización adicional, la composición está en una forma de dosificación seleccionada del grupo que consiste en: gel, pomada, espuma, crema, pasta, aerosol y supositorio. Cada posibilidad es una realización separada de la invención.

[0022] De acuerdo con otra realización adicional, el tratamiento de un trastorno ano-rectal se selecciona del grupo que consiste en: prevención de la aparición de un trastorno ano-rectal, reducción o prevención de la incontinencia fecal, aumento de la presión anal de reposo, manteniendo una alta presión anal de reposo durante al menos una hora, fortaleciendo los músculos del esfínter anal, evitando así las fugas y mejorando la sensación del recto. Cada posibilidad es una realización separada de la invención.

[0023] Se ha de entender que la "presión alta anal de reposo", como se usa en el presente documento, no se limita necesariamente a un valor particular o medios de medición, sino más bien se refiere a una presión de contracción anal requerida para evitar fugas fecales.

[0024] De acuerdo con todavía otra realización, el método comprende además la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales en combinación con la oximetazolina. De acuerdo con otra realización adicional, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en: inhibidor de sintasa de óxido nítrico (ON),

prostaglandina F2 α , dopamina, morfina, opio, loperamida, bloqueadores β , valproato de sodio, fosfato de codeína y 5-hidroxitriptamina. Cada posibilidad es una realización separada de la invención.

[0025] De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar la incontinencia fetal que comprende la administración a un sujeto en necesidad del mismo de una composición que comprende oximetazolina como un ingrediente activo.

[0026] De acuerdo con otro aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno ano-rectal que comprende la administración a un sujeto en necesidad de la misma de una terapia combinada que comprende la oximetazolina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: inhibidor sintasa de ON, prostaglandina F2 α , dopamina, morfina, opio, loperamida, bloqueadores β , valproato de sodio, fosfato de codeína y 5-hidroxitriptamina. Cada posibilidad es una realización separada de la invención.

[0027] De acuerdo con una realización, la oximetazolina y el agente terapéutico adicional se administran en intervalos fijos, a intervalos variables, de forma secuencial o simultánea. Cada posibilidad es una realización separada de la invención. De acuerdo con otra realización, la oximetazolina y el agente terapéutico adicional se administran en una forma de dosificación única.

[0028] Según otra realización, la oximetazolina es hidrocloreto de oximetazolina.

[0029] De acuerdo con otra realización adicional, la concentración de hidrocloreto de oximetazolina está dentro del intervalo de 0,05 a 1%.

[0030] Según otra realización adicional, la terapia combinada es eficaz durante al menos 4 horas.

[0031] De acuerdo con otro aspecto adicional, la presente invención proporciona un kit para tratar un trastorno ano-rectal en un sujeto necesitado que comprende (a) una primera forma de dosificación que comprende oximetazolina o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la concentración de oximetazolina en la primera forma de dosificación está dentro del intervalo de 0,05 a 1%; y (b) medios para almacenar la forma de dosificación.

[0032] De acuerdo con una realización, los medios para el almacenamiento de la forma de dosificación incluyen, pero no se limitan a un recipiente adecuado para almacenamiento a largo plazo y envasado blíster para productos farmacéuticos, entre otros.

[0033] Según otra realización, el kit comprende además una segunda forma de dosificación que comprende un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en: inhibidor de sintasa de ON, prostaglandina F2 α , dopamina, morfina, opio, loperamida, bloqueadores β , valproato de sodio, fosfato de codeína y 5-hidroxitriptamina. Cada posibilidad es una realización separada de la invención. Según otra forma de realización, la primera y la segunda forma de dosificación están contenidas en un solo contenedor. Según otra realización, la primera forma de dosificación y la segunda forma de dosificación están contenidas en recipientes separados. Según otra realización, la primera forma de dosificación comprende hidrocloreto de oximetazolina.

[0034] De acuerdo con otro aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una oximetazolina o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado del mismo para uso en el tratamiento de un trastorno ano-rectal, en el que la concentración del ingrediente activo está dentro del intervalo de 0,05% a 1%.

[0035] Según algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales en combinación con la oximetazolina. De acuerdo con todavía otra realización, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en: inhibidor de la sintasa de óxido nítrico (ON), prostaglandina F2 α , dopamina, morfina, loperamida, bloqueadores β , valproato de sodio, fosfato de codeína y 5-hidroxitriptamina.

[0036] De acuerdo con otro aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de un trastorno ano-rectal en combinación con un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: inhibidor sintasa de ON, prostaglandina F2 α , dopamina, morfina, loperamida, bloqueadores β , valproato de sodio, fosfato de codeína y 5-hidroxitriptamina.

[0037] De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona una terapia combinada que comprende la composición farmacéutica de la presente invención, y un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: inhibidor sintasa de ON, prostaglandina F2 α , dopamina, morfina, loperamida, bloqueadores β , valproato de sodio, fosfato de codeína y 5-hidroxitriptamina para uso en el tratamiento de un trastorno ano-rectal.

[0038] De acuerdo con una realización, el ingrediente activo es hidrocloreto de oximetazolina.

[0039] De acuerdo con otra realización, el trastorno ano-rectal se selecciona del grupo que consiste en: incontinencia fecal, fístula anorrectal, prolapsos rectales y anastomosis ileal de bolsa-anal. Según otra realización, el trastorno ano-rectal es la incontinencia fecal.

5 **[0040]** De acuerdo con otra realización adicional, la composición está en una forma de dosificación seleccionada del grupo que consiste en: gel, crema, pasta, supositorio de pulverización, mousse, emoliente, polvo, solución, suspensión y espuma.

10 **[0041]** De acuerdo con otra realización adicional, la concentración de la oximetazolina está dentro del intervalo de 0,05% a 1%. De acuerdo con otra realización adicional, la concentración de oximetazolina está dentro del intervalo de 0,08 a 0,8%.

[0042] Según otra realización, la composición farmacéutica es eficaz durante al menos 4 horas.

15 **[0043]** De acuerdo con otra realización adicional, la oximetazolina y el agente terapéutico adicional se administran en intervalos fijos, a intervalos variables, secuencial o concurrentemente. De acuerdo con otra realización, la oximetazolina y el agente terapéutico adicional están en una forma de dosificación única.

20 **[0044]** Otras realizaciones, características, ventajas y el alcance completo de aplicabilidad de la presente invención serán evidentes a partir de la descripción detallada y los dibujos dados a continuación. Sin embargo, debe entenderse que la descripción detallada, aunque indica realizaciones preferidas de la invención, se dan a título de ilustración solamente, puesto que diversos cambios y modificaciones dentro del espíritu y alcance de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica desde esta descripción detallada.

25 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

[0045] La **Figura 1** representa la presión anal de reposo relativa media ejercida por la aplicación tópica de 1 mg de oximetazolina (línea continua), 40 mg de fenilefrina (línea punteada) y 80 mg de fenilefrina (línea discontinua).

30 **DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION**

35 **[0046]** La incontinencia fecal es un trastorno común a ambos sexos aunque es más común en las mujeres después del parto, presumiblemente como resultado de un trauma a los músculos del suelo pélvico, fascia de soporte y los nervios. La incontinencia fecal afecta a un estimado 7,6 por ciento de las mujeres entre las edades de 30 a 90. Esta prevalencia aumenta con la edad, afectando a 3,6 por ciento de las mujeres entre las edades de 30 a 39 y 15,2 por ciento de las mujeres entre las edades de 80 a 90.

40 **[0047]** La incontinencia fecal puede ocurrir como el resultado de varios mecanismos, incluyendo el daño directo a los esfínteres anales internos o externos (de episiotomía iatrogénica o laceraciones espontáneas durante el parto vaginal), o para el elevador Ani músculos. También puede resultar de lesión indirecta de estos músculos a través de la denervación de los nervios que suministran estos músculos. El tratamiento de este problema se ha centrado en la rehabilitación del suelo pélvico, cambios dietéticos o corrección quirúrgica. Como se detalla a continuación, la cirugía se ha utilizado para tratar defectos específicos en los esfínteres anales, tales como, la esfínteroplastia anal externa. Por lo general, se informa de tasas de éxito de sólo el 50% o menos para estos procedimientos en el seguimiento a largo plazo.

50 **[0048]** Se ha demostrado que dos tercios de los pacientes con incontinencia fecal idiopática tuvieron una disminución de la presión anal de reposo resultante de una función del esfínter interno anormal. En muchos pacientes con incontinencia, el esfínter anal interno era anormalmente delgado, mientras que otros tenían un defecto externo del esfínter anal.

55 **[0049]** Las intervenciones conservadoras para el tratamiento de la incontinencia fecal consisten principalmente de los cambios en el estilo de vida (el deporte, el trabajo, dejar de fumar, modificación de la dieta y la ingesta de líquidos); Medidas de asistencia con actividades cotidianas (adaptación de prendas de vestir, productos absorbentes, bolsas, tapones, adaptación del equipamiento de los aseos, control de olores, cuidado de la piel); control intestinal y programas de reciclaje (planificación para ir al baño, resistencia a la necesidad urgente, modificación del comportamiento, irrigación rectal, estimulación digital o similares, masaje abdominal); y readaptación funcional por estimulación (y/o ejercicios pélvicos o esfínteros). Este método de acondicionamiento, que utiliza señales visuales, verbales o auditivas, mejora la sensación rectal y la coordinación rectoanal, y provoca la contracción del esfínter anal externo. Las tasas de éxito de varias series oscilan entre el 40% y el 85%, cuyas tasas probablemente podrían predecirse por la motivación del paciente y la causa de la patología, más que por la duración de la incontinencia fecal, las mediciones manométricas o endoanales o la técnica de readaptación funcional usada.

65 **[0050]** Aunque las medidas conservadoras son fáciles de implementar, a menudo son de eficacia limitada.

[0051] Existen varias técnicas que hacen uso de dispositivos médicos que pueden beneficiar a pacientes que

sufren de incontinencia fecal. Por ejemplo, el dispositivo de "continencia del protón" (Incontinence Control Devices, Inc., Kingwood, TX) es un catéter flexible con un fotosensor y un globo, que se puede insertar en el recto para enviar una señal de advertencia de la llegada de heces. Este dispositivo ha mostrado una mejora en la continencia en ciertos pacientes. Además, se han utilizado inyecciones submucosas de una amplia variedad de agentes para

aumentar el tono interno del esfínter anal (silicona, agentes a base de silicona, esto incluye perlas recubiertas de carbono, perlas de óxido de zirconio revestidas con carbono (Durasphere™), grasa autóloga y colágeno reticulado con glutaraldehído, politetrafluoroetileno, que han mostrado una mejora sintomática parcial en la presión anal en reposo y en la continencia.

[0052] El procedimiento Secca™ (Curon Medical, Inc., Sunnyvale, CA) utiliza energía de radiofrecuencia controlada por la temperatura de la canal anal y del recto distal con el fin de crear la cicatrización de la fibrosis esfínter y el tejido anal externo. En un estudio prospectivo multicéntrico de Efron et al., encontraron una mejoría en la incontinencia fecal y en la calidad de vida con desaparición de síntomas en el 60% de los pacientes. Takahashi et al. han encontrado resultados similares después de un seguimiento de los pacientes durante 2 años.

[0053] Otro tratamiento para la incontinencia fecal es la estimulación del nervio sacro (SNS) que, por "neuromodulación" de los nervios voluntarios somáticos y los nervios autónomos aferentes y eferentes, hace que sea posible estimular tanto la inervación somática como la autónoma de los órganos pélvicos y de la región anorrectal, a través de los nervios del sacro y pudiendo. Los resultados publicados con este procedimiento son alentadores, con una marcada mejoría en la continencia de hasta el 100% y la restauración de la continencia completa en 41% a 75% de los casos.

[0054] Todos estos procedimientos tienen cierta efectividad, pero su uso es restrictivo.

[0055] Los tratamientos farmacológicos para la incontinencia fecal se limitan a agentes antidiarreicos y a laxantes, enemas y supositorios, que permiten evacuar el intestino. A dosis bajas, la amitriptilina (antidepresivo tricíclico), a través de sus actividades anticolinérgicas y serotoninérgicas, también podría mejorar la continencia. Por otro lado, actualmente no se ha registrado ningún medicamento que actúe sobre el tono del esfínter para el tratamiento de la incontinencia fecal.

[0056] El agente de carga viscosa, Solesta™, se ha sugerido para el tratamiento de la incontinencia fecal en pacientes adultos con los que el tratamiento conservador no ha tenido éxito. Solesta™ se inyecta en la capa submucosa profunda en la parte proximal de la zona de alta presión del canal anal, a unos 5 mm por encima de la línea dentada. Se administra un total de cuatro inyecciones submucosas de 1 ml de Solesta™ en cada sesión de tratamiento. Sin embargo, Solesta™ demostró ser superior a placebo en el 50% de los sujetos tratados.

[0057] En el momento actual, la única alternativa en pacientes que sufren de trastornos esfínter externo pero sin una condición neurológica (nervios pudendos intactas) es, después del fracaso de las terapias conservadoras, la cirugía. Se ha utilizado un esfínter anal artificial para evitar estos músculos, aunque esta cirugía implica una disección bastante extensa y requiere que el paciente presione una válvula subcutánea que temporalmente desinfla el manguito del esfínter y permite la defecación voluntaria. Este procedimiento se realiza en muy pocos centros en los EE.UU., e incluso en manos experimentadas, se producen con frecuencia complicaciones.

[0058] Graciloplastia dinámica, que implica la movilización y la envoltura del músculo gracilis alrededor del anorrecto es otro procedimiento aceptado aunque sigue siendo complejo y requiere de una gran experiencia para obtener buenos resultados. Más recientemente, la estimulación del nervio sacro se ha utilizado con cierto éxito para tratar la incontinencia fecal, aunque el mecanismo de éxito en estos pacientes sigue siendo poco claro y puede no ser apropiado en mujeres con anomalías anatómicas obvias, como el esfínter anal o las alteraciones del músculo elevador.

[0059] Mayor discusión de las inervaciones y el control del esfínter anal interno y fármacos que pueden aumentar o disminuir la presión anal de reposo normal, se incluye en varios libros de texto (por ejemplo, Coloproctology and the Pelvic Floor, Butterworths, segunda edición, 1992, Capítulo 3, páginas 37-53, Automatic Control of Internal Anal Sphincter). Los implantes de dispositivos destinados a mejorar la incontinencia fecal, por ejemplo, microestimuladores para su implantación en el esfínter anal para tratar la incontinencia fecal, se describen, por ejemplo, en el documento US 7.871.415.

[0060] Aparte de la incontinencia anal, muchas mujeres informan sobre los síntomas de la disfunción del intestino, tales como estreñimiento y el vaciado intestinal incompleto. Para algunas mujeres, estos síntomas se deben a un rectocele anterior (una hernia del recto en el canal vaginal), o se deben a un defecto en los músculos elevadores del ani, lo que da como resultado el descenso de la placa elevadora y/o del perineo con abdomen tirante. Además, los pacientes pueden tener un defecto en la cara posterior del recto, o un rectocele posterior. Hay muy pocas opciones de tratamiento para esta condición, aunque la levatorplastia retrorrectal se ha utilizado en el pasado. En este procedimiento, se realiza una incisión entre el ano y el coxis y los músculos elevadores se exponen bilateralmente. Las suturas se colocan en los músculos elevadores para plicarlos juntos en la línea media. El prolaps de órganos pélvicos es una condición en la que órganos, como el útero, el recto o la vejiga, caen o se deslizan fuera de lugar

dentro del cuerpo de una persona. Se utiliza comúnmente en referencia a los órganos que sobresalen a través de la vagina de una mujer, pero el prolapso puede también ocurrir en hombres.

[0061] El método de la invención parece tratar trastornos ano-rectales, tales como la incontinencia fecal mediante el aumento de la presión de reposo del esfínter anal interno mediante la administración tópica de la oximetazolina agonista α o sales de la misma.

[0062] Los agonistas alfa son conocidos por causar efectos secundarios, mereciendo especial atención los trastornos cardiovasculares. Al producir los agonistas alfa1 vasoconstricción sistémica, el esfuerzo sobre el corazón se aumenta. Si la circulación coronaria está alterada, como en los pacientes con enfermedad coronaria, la disminución de la relación suministro/demanda de oxígeno del miocardio puede precipitar angina. En vista de lo anterior, los inventores de la presente invención buscaron un agonista α que no ejerciera un efecto secundario cardíaco, siendo eficaz en el aumento de la presión anal de reposo. Sorprendentemente, se encontró que oximetazolina era el mejor candidato al ser eficaz en dosis bajas de aproximadamente 0,1%, pero no induciendo ningún cambio en la presión arterial diastólica, la presión arterial sistólica ni en el ritmo cardíaco (véase el Ejemplo 2).

[0063] La oximetazolina, también conocida como 3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetilo)-2,4-dimetilo-6-terc-butilo-fenol, es un agonista adrenérgico α comercialmente disponible en farmacia en su forma de sal de hidrocloreto, como un descongestionante tópico en forma de aerosoles nasales. La oximetazolina parece ejercer su acción terapéutica por agonizar no selectivamente el receptor adrenérgico, que se expresa ampliamente en los lechos vasculares, causando de este modo vasoconstricción. La vasoconstricción de los vasos resulta en el alivio de la congestión nasal aumentando el diámetro de la luz de la vía aérea; y mediante la reducción de la exudación de líquido de las vénulas postcapilares.

[0064] Los métodos para medir la presión anal de reposo incluyen manometría (para determinar la presión máxima de reposo anal). En este método se utiliza un sistema de microbalones llenos de agua conectado a un catéter y transductor rígidos de plástico y después a un registrador de pluma o electrodos sensibles a la presión, que están conectados a un amplificador/monitor. La presión anal máxima en reposo se obtiene usando una técnica de empuje de estación donde se cierra un catéter a la nalga y se realiza una lectura continua hasta que se alcance una presión anal constante. Después de administrar un fármaco, se pueden tomar lecturas de presión continuas, por ejemplo, entre 15 y 31 minutos. La frecuencia del pulso y la presión arterial pueden monitorearse y se puede hacer preguntas al sujeto por efectos adversos, tales como dolor de cabeza, ansiedad, palpitaciones y dolor abdominal o anal.

[0065] Una oximetazolina preferida de acuerdo con la presente invención es una sal de oximetazolina, tal como, sal de hidrocloreto de oximetazolina. El hidrocloreto de oximetazolina tiene el nombre químico de hidrocloreto de 6-terc-butilo-3-(2-imidazolina-2-ilmetilo)-2,4-dimetilfenol (CAS Registry N°. 2315-02-8). De acuerdo con la Solicitud de Patente de EE.UU., N° de Publicación 2009/0281156, reduciendo el pH de las formulaciones que contienen oximetazolina HCl, el nivel de fotodegradación de oximetazolina HCl se reduce significativamente, incluso en presencia de excipientes desestabilizadores, tales como PVP o PEG.

[0066] La composición comprende además al menos un vehículo, diluyente, excipiente o combinaciones de los mismos.

[0067] La oximetazolina es soluble en medio acuoso y no acuoso y por consiguiente, la solución de oximetazolina puede contener un vehículo acuoso que comprende: 70 a 90% en peso/volumen de agua; 0,10 a 5,00% en peso/volumen de un alcohol aromático; 0,01 a 0,3% en peso/volumen de un conservante antimicrobiano no mercurial; 0 a 10% en peso/volumen de un agente humectante; una cantidad suficiente de un tampón farmacéuticamente aceptable para mantener el pH de la composición dentro del intervalo de aproximadamente 4,00 a 6,00; y/u otros agentes que se consideren necesarios para mejorar el sabor o para mejorar las capacidades funcionales del agente primario.

[0068] En una realización, la composición farmacéutica se formula como de acción prolongada, formulación de liberación controlada. En otra realización, la composición farmacéutica se formula como una formulación de liberación sostenida. En otra realización, la composición farmacéutica es una formulación bioadhesiva o una formulación mucoadhesiva.

[0069] Las formulaciones de liberación controlada o sostenida que permiten la liberación prolongada o lenta de los componentes activos en un periodo de tiempo predeterminado se pueden formular usando procedimientos conocidos en la técnica. Alternativamente, las composiciones se pueden formular como formulaciones de liberación inmediata.

[0070] Las técnicas para la formulación y administración de fármacos pueden encontrarse en "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA, última edición, que se incorpora aquí por referencia.

[0071] Los ingredientes inertes (por ejemplo, excipiente o un vehículo) y la forma de formulación de las

composiciones farmacéuticas son convencionales. El compuesto activo se formula en composiciones farmacéuticas y se administra en una variedad de formas apropiadas para el método de la invención incluyendo, pero sin limitarse a líquidos, semisólidos, polvos, supositorios, soluciones pulverizables, gel, ungüento, mousse, crema o pasta.

5 **[0072]** Los excipientes adecuados incluyen, pero no se limitan a lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa.

10 **[0073]** Las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes, tales como, talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como hidroxibenzoatos de metilo y propilo.

15 **[0074]** Los excipientes adicionales que son particularmente adecuados para la fabricación de supositorios, incluyen, pero no se limitan a, aceite de coco, manteca de cacao, polietilenglicol, propilenglicol, gelatina glicerina, aceite vegetal hidrogenado, ésteres de ácido graso de polietilenglicoles, glicol de polietilenglicol tensioactivo, derivados de polioxietileno de monoestearato de sorbitán o estearato de polioxilo-40, y combinaciones de los mismos. Cada posibilidad es una realización separada de la invención.

20 **[0075]** Las formas líquidas en las que las composiciones de la presente invención se pueden incorporar, para la administración a esfínter anal interno, el esfínter anal externo, en el interior del canal anal y el anodermo, incluyen soluciones acuosas, suspensiones acuosas u oleosas, y vehículos farmacéuticos similares. El procedimiento para introducir las composiciones de la invención en el recto y el colon puede implicar el uso de dispositivos de enema.

25 **[0076]** Las composiciones farmacéuticas adecuadas para aplicación tópica de acuerdo con la invención incluyen formas de ungüento, gel, mousse, gotas, emoliente, polvo, solución, suspensión, espuma, supositorio, crema, loción, pasta, spray, aerosol o aceite. Ejemplos de vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a aquaphor, neobasa, propilenglicol, glicerina y similares. Las combinaciones de dos o más de estos vehículos también se pueden utilizar. Cada posibilidad es una realización separada de la invención.

30 **[0077]** Otras formas adecuadas para la aplicación tópica de las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen bioadhesivos tales como formulaciones mucoadhesivas. La adherencia de la formulación al tejido de la mucosa crea un contacto íntimo y prolongado en el sitio de administración, lo que resulta en una mayor absorción y de liberación controlada. Formulaciones mucoadhesivas incluyen generalmente polímeros mucoadhesivos, tales como, poli reticulado (ácido acrílico), monooleato de glicerilo, cloruro de polivinilo y monolinoleato de glicerilo. Más información sobre formulaciones mucoadhesivas puede encontrarse en Edsman et al. (JPP, 2005, 57: 3-22), entre otros.

35 **[0078]** Los excipientes preferidos incluyen propilenglicol, polietilenglicol y similares, ya que estos compuestos previenen el crecimiento bacteriano en la composición.

40 **[0079]** En una realización, la composición de la invención se proporciona como una crema, a veces denominada como una emulsión. Cremas adecuadas pueden comprender, además del ingrediente activo, un agente de refuerzo, un modificador de la liberación y un disolvente polar (agua o un sustituto de la misma).

45 **[0080]** El agente de refuerzo utilizado para cremas puede comprender un alcohol graso, que tiene una cadena de hidrocarburo que contiene 16 a 18 átomos de carbono y tiene un punto de fusión en estado puro de aproximadamente 45 a 65°C. Alternativamente, el agente de refuerzo puede ser alcohol cetílico, alcohol estearílico, o alcohol cetosteárico, alcohol estearílico preferiblemente. Cada posibilidad es una realización separada de la invención.

50 **[0081]** En este tipo de cremas, el modificador de liberación puede comprender un alcohol graso, un éter de glicol de alcohol graso, o un éster de sorbitán de ácido graso, que tiene una cadena hidrocarbonada que contiene de 12 a 18 átomos de carbono y que tiene un punto de fusión en estado puro de aproximadamente -10 a 40°C.

55 **[0082]** Alternativamente, el modificador de la liberación puede ser dodecanol, tetradecanol, alcohol palmitoilo, alcohol oleico, alcohol linoleico, éter laurílico de polioxietileno, éter de polioxietileno de miristilo, éter de polioxietileno cetílico, éter de estearilo de polioxietileno, monolaurato de sorbitano, monooleato de sorbitano, o monooleato de glicerilo, oleilo preferiblemente alcohol. Cada posibilidad es una realización separada de la invención.

60 **[0083]** En una crema preferida, el modificador de liberación puede comprender un alcohol graso, que tiene una cadena hidrocarbonada que contiene de 12 a 18 átomos de carbono y que tiene un punto de fusión en estado puro de aproximadamente -10 a 40°C. Alternativamente, el modificador de la liberación puede ser dodecanol, tetradecanol, alcohol de palmitoilo, alcohol oleico, o alcohol linoleico, preferentemente alcohol oleílico.

65 **[0084]** El modificador de liberación puede estar presente en la crema en una cantidad de aproximadamente 1 a 12% en peso, preferiblemente de aproximadamente 2 a 10% en peso, basado en el peso de la composición.

[0085] En la crema, agua o un sustituto de la misma está presente. Sustitutos adecuados son glicerol o etanol. Cada posibilidad es una realización separada de la invención.

[0086] En otra realización, la composición de la invención está presente como un ungüento. Dicha pomada puede comprender, además del ingrediente activo, el agente de refuerzo y modificador de la liberación, y un disolvente polar como se describe anteriormente. Cada posibilidad es una realización separada de la invención.

[0087] En una pomada, el agente de refuerzo puede comprender un alcohol graso, que tiene una cadena de hidrocarburo que contiene 16 a 18 átomos de carbono y que tiene un punto de fusión en estado puro de aproximadamente 45 a 65°C. Alternativamente, el agente de refuerzo puede ser alcohol cetílico, alcohol estearílico, o alcohol cetosteárilico, alcohol estearílico preferiblemente. Cera emulsionante de cetomacrogol es una fuente de alcohol cetosteárilico y por lo tanto una forma conveniente de proporcionar un agente de refuerzo en el ungüento.

[0088] El modificador de liberación puede comprender un alcohol graso, un éter de glicol de alcohol graso, un éster alquílico de ácido graso, un éster de glicerol de ácido graso, o un éster de sorbitán de ácido graso, que tiene una cadena hidrocarbonada que contiene de 12 a 18, átomos de carbono y que tiene un punto de fusión en estado puro de aproximadamente -10 a 40°C. Alternativamente, el modificador de la liberación puede ser dodecanol, tetradecanol, alcohol palmitoilo, alcohol oleico, alcohol linoleico, éter laurílico de polioxietileno, éter de polioxietileno de miristilo, éter de polioxietileno cetílico, éter de estearilo de polioxietileno, monolaurato de sorbitano, monooleato de sorbitano, o monooleato de glicerilo, preferiblemente de alcohol de oleilo. Cada posibilidad es una realización separada de la invención.

[0089] El modificador de la liberación también puede comprender un alcohol graso, un éter de glicol de alcohol graso, o un éster de sorbitán de ácido graso, que tiene una cadena hidrocarbonada que contiene de 12 a 18 átomos de carbono y que tiene un punto de fusión en estado puro de aproximadamente -10 a 40°C.

[0090] En algunas realizaciones, el modificador de la liberación del ungüento puede ser dodecanol, tetradecanol, alcohol de palmitoilo, alcohol de oleilo, o alcohol de linoleico. Cada posibilidad es una realización separada de la invención.

[0091] El modificador de liberación puede estar presente en la pomada en una cantidad de aproximadamente 5% a 15% en peso, o aproximadamente 8% a 12% en peso, basado en el peso de la composición.

[0092] Cuando una preparación tópica es una pomada, crema, gel o pasta en un tubo, las instrucciones de uso pueden recomendar una cantidad apropiada para utilizarse, por ejemplo, para exprimir aproximadamente 2-3 cm de preparación del tubo. Una preparación tópica puede ser proporcionada en un recipiente que comprende una bomba y dispositivo de dosificación medida para ayudar a la dosificación correcta. En general, desde aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 ml, por ejemplo, aproximadamente 1 ml, es un volumen adecuado de una crema, gel o ungüento para aplicación tópica. Sin embargo, al aplicar una preparación tópica, especialmente cuando se utiliza el dedo, a menudo es difícil de administrar una dosis precisa. El uso de un aplicador puede dar una dosificación más precisa.

[0093] Las instrucciones de uso de la composición farmacéutica de la presente invención deben indicar el sitio recomendado de aplicación, por ejemplo, si la preparación se debe aplicar a la piel alrededor del ano o si la preparación debe también insertarse en el ano. Preferiblemente, las instrucciones de uso de la composición farmacéutica de la presente invención deben indicar aún más el régimen de dosis y el tratamiento recomendado.

[0094] En una realización, la composición de la invención puede comprender, aparte de oximetazolina, un agente seleccionado del grupo que consiste en: cloruro de benzalconio, alcohol bencílico, edetato disódico, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, polietilenglicol, povidona, fosfato dibásico de sodio, fosfato monobásico de sodio y agua. Cada posibilidad es una realización separada de la invención.

[0095] La composición de la invención está destinada al tratamiento de cualquier trastorno anorrectal, incluyendo, pero no limitado a, incontinencia fecal, fístula anorrectal, anastomosis rectal prolapsada y ileal bolsa-anal. Cada posibilidad es una realización separada de la invención.

[0096] La anastomosis ileal bolsa-anal, también conocida como una bolsa íleo-anal, proctocolectomía restauradora, arrastre ileal-anal, j-bolsa, s-bolsa, w-bolsa o una bolsa interna, es un depósito interno construido para pacientes que se han sometido a la extirpación quirúrgica del intestino grueso debido a una enfermedad o lesión.

[0097] La anastomosis ileal bolsa-anal generalmente se encuentra donde estaría normalmente el recto y se forma mediante el pliegue de los bucles de intestino delgado (íleon) y cosido o grapado. Las paredes internas se retiraron formando de este modo un depósito. El depósito entonces se cose o se grapa en el perineo donde se encontraba el recto.

[0098] Las enfermedades y condiciones del intestino grueso que pueden requerir de extirpación quirúrgica del

intestino grueso incluyen: colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, poliposis adenomatosa familiar, cáncer de colon y megacolon tóxico.

[0099] El término "tratamiento de un trastorno ano-rectal" tal como se utiliza aquí se refiere a cualquiera de los siguientes: la prevención de la aparición de un trastorno ano-rectal, reducción o prevención de la incontinencia fecal, aumento de la presión anal de reposo, manteniendo una alta presión anal en reposo durante al menos una hora, fortaleciendo los músculos del esfínter anal, previniendo de ese modo las fugas, la mejora de la sensación del recto, aumentando el tono del esfínter pilórico, aumentando el tono del músculo liso del tracto gastrointestinal y aumentando el tono de un esfínter del tracto gastrointestinal. Cada posibilidad es una realización separada de la invención.

[0100] Se ha de entender que "la presión alta anal de reposo", como se usa en el presente documento no se limita necesariamente a un valor particular o medios de medición, sino más bien se refiere a una presión de contracción anal requerida para evitar fugas fecales.

[0101] El método de la invención puede comprender además la terapia combinada, es decir, una combinación de dos compuestos terapéuticos para el tratamiento de un paciente aquejado de un trastorno ano-rectal. Por lo tanto, el método de la invención puede incluir además la administración de al menos un agente terapéutico adicional en combinación con la oximetazolina. El agente terapéutico adicional puede incluir cualquiera o más de los siguientes agentes: inhibidor de la sintasa de óxido nítrico (ON), prostaglandina $F_{2\alpha}$, dopamina, morfina, loperamida, β -bloqueantes, valproato de sodio, fosfato de codeína y 5-hidroxitriptamina. Cada posibilidad es una realización separada de la invención.

[0102] Ejemplos de prostaglandina $F_{2\alpha}$ adecuada incluyen dinoprost y carboprost. Ejemplos de inhibidores adecuados de sintasa ON incluyen N^G -monometilo-L-arginina (L-NMMA), y N^G -nitro-L-arginina metil éster (L-NAME).

[0103] Las prostaglandinas, además de tromboxanos y leucotrienos se derivan a partir de ácidos grasos poliinsaturados de 20 carbonos y se denominan colectivamente eicosanoides. Prostaglandinas $F_{2\alpha}$ se derivan in vivo de la prostaglandina endoperóxida H_2 que a su vez se deriva de leucotrienos. Clínicamente, prostaglandinas $F_{2\alpha}$, tales como, dinoprost y carboprost, se utilizan como estimulantes uterinos en la interrupción del embarazo, aborto retenido o inducción del parto.

[0104] La presente invención abarca además métodos para tratar un trastorno ano-rectal mediante la administración a un sujeto en necesidad de una terapia combinada que comprende oximetazolina o un derivado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: inhibidor de la sintasa ON, prostaglandina $F_{2\alpha}$, dopamina, morfina, loperamida, β -bloqueantes, valproato de sodio, fosfato de codeína y 5-hidroxitriptamina.

[0105] En alguna realización, la oximetazolina y el agente terapéutico adicional se administran en intervalos fijos, a intervalos variables, de forma secuencial o simultáneamente. Cada posibilidad es una realización separada de la invención. Además, la oximetazolina y el agente terapéutico adicional se pueden administrar en una forma de dosificación única.

[0106] Cuando se administre sola o en combinación con otro ingrediente activo, el efecto terapéutico de oximetazolina en el ano-rectal trastornado se mantiene durante al menos 4 horas, o incluso durante al menos 5 horas.

[0107] De acuerdo con aspectos adicionales, la presente invención proporciona kits adecuados para su uso en métodos de tratamiento de trastornos ano-rectales en un sujeto. Por lo tanto, en otra realización, se proporciona un kit que comprende (a) una primera forma de dosificación que comprende oximetazolina o un derivado o sal farmacéuticamente aceptable; y (b) medios de recipiente para contener la forma de dosificación.

[0108] El kit puede comprender además una segunda forma de dosificación que comprende un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en: sintasa de inhibidor ON, prostaglandina $F_{2\alpha}$, dopamina, morfina, loperamida, β -bloqueantes, valproato de sodio, fosfato de codeína y 5-hidroxitriptamina.

[0109] De acuerdo con algunas formas de realización, la primera y la segunda forma de dosificación están contenidas en un solo contenedor. Según otras realizaciones, la primera forma de dosificación y la segunda forma de dosificación están contenidas en recipientes separados.

[0110] La concentración eficaz de oximetazolina para tratar el trastorno ano-rectal está normalmente dentro del intervalo de 0,05 a 1%, o dentro del rango de 0,08 a 0,8%, o aproximadamente el 0,5% o aproximadamente 0,1%.

[0111] Los ejemplos de formas de dosificación para la composición farmacéutica de la presente invención se describen anteriormente. Para la administración rectal, las formas de dosificación incluyen, por ejemplo, comprimidos, cápsulas y supositorios. Un dispositivo de dosificación medida se puede proporcionar, por ejemplo, un

dispositivo de bomba, para la dosificación de un volumen predeterminado de una composición tópica, por ejemplo, una crema, pomada o gel.

[0112] Los siguientes ejemplos se presentan con el fin de ilustrar más completamente algunas realizaciones de la invención. Deben, de ninguna manera interpretarse, sin embargo, como limitantes del amplio alcance de la invención.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1: El efecto de agonista alfa en la presión anal de reposo

[0113] Se prepararon preparaciones de hidrocloruro de fenilefrina y oximetazolina. La oximetazolina se disolvió primero en propilenglicol y después se añadió a polietilenglicol 1500 para obtener una solución en la concentración de 1 mg/l ml.

[0114] Las preparaciones se administraron intraanalmente. Las dosis se expresan tanto como un volumen de una concentración de la solución de fármaco como también como miligramos de ingrediente activo.

[0115] La presión anal de reposo se determinó por manometría anorrectal para la medición de la contractilidad en el ano y el recto mediante el catéter ManoScan 360TM (Sierra Scientific Instruments).

[0116] Los voluntarios sanos, hombres y mujeres de 18 a 55 años recibieron dosis intraanal de 40 mg (40 mL) o 80 mg (80 mL) de fenilefrina o una dosis de 1 mg de oximetazolina (1 mL; 0,1%). Ninguno de los voluntarios tenía síntomas de incontinencia anal ni cirugía anal anterior y se presumía que tenían esfínteres anales internos y externos intactos. Pre-tratamiento significa que la presión media de reposo era de 85 mmHg para el grupo de fenilefrina de 40 mg, y 81 mmHg para el grupo de fenilefrina de 80 mg.

[0117] Después de la aplicación de las dosis mencionadas anteriormente de fenilefrina y oximetazolina, se determinó la presión anal de reposo en los siguientes intervalos de tiempo: para el ensayo de fenilefrina - antes de la administración de fenilefrina y 60, 120 y 240 minutos después, y para el ensayo de oximetazolina - antes de la administración y 60, 180 y 300 minutos después de la aplicación. Los resultados se resumen en las Tablas 1 y 2 a continuación y en la Figura 1.

Tabla 1. La presión anal de reposo tras la administración de fenilefrina.

Tiempo (minutos)	Presión anal de reposo (mmHg)		Cambio relativo a T = 0	
	Fenilefrina (40 mg)	Fenilefrina (80 mg)	Fenilefrina (40 mg)	Fenilefrina (80 mg)
0	85	81	0	0
90	95	103,5	10	22,5
180	92,5	87,75	7,5	6,75
240	83,25	80,25	0 ($\pm 1,75$)	0 ($\pm 1,75$)

Tabla 2. Presión anal de reposo tras la administración de oximetazolina.

Tiempo (min.)	Presión anal de reposo (mmHg)	Cambio relativo a T = 0
0	75	0
60	93	18
180	103	28
300	102	27

[0118] Un aumento pronunciado en la presión máxima de reposo, a unos 30 mmHg respecto a la presión antes del tratamiento, se observó para el tratamiento con oximetazolina (Fig. 1). Un menor aumento de la presión anal se obtuvo con 80 mg de fenilefrina (aumento máximo de 22,5 mmHg) y un aumento mucho menor de la presión, con un aumento máximo de 10 mmHg, se observó en el tratamiento con 40 mg de fenilefrina.

[0119] La presión aumentada obtenida tras el tratamiento con oximetazolina se mantuvo durante la duración de la grabación, es decir, durante al menos 5 horas. Sin embargo, la presión aumentada obtenida con 80 mg de fenilefrina se redujo dentro de 3 horas casi a la presión obtenida antes del tratamiento. Además, en menos de 5 horas, la presión anal de reposo se dejó caer a la presión observada antes del tratamiento.

[0120] El tratamiento con 40 mg de fenilefrina alcanzó un aumento muy bajo en relación a la presión antes del tratamiento (un aumento de 10 mmHg) que se redujo gradualmente y alcanzó la presión anal de reposo inicial (pre-tratamiento) dentro de menos de 5 horas.

[0121] Los resultados ponen de manifiesto la superioridad de oximetazolina en la fenilefrina. Oximetazolina, a una dosis baja de 1 mg, indujo un mejor efecto (un aumento marcado en la presión anal de reposo) que se mantuvo durante mucho tiempo (durante al menos 5 horas), en comparación con el efecto ejercido por la fenilefrina en dosis tan altas como 40 mg y 80 mg.

EJEMPLO 2: El efecto cardiaco de oximetazolina

[0122] El efecto de la oximetazolina en parámetros cardíacos se examinó en cuatro sujetos humanos sanos. Los resultados se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Parámetros de presión anal de reposo y cardíacos

Parámetro fisiológico	Dosis de oximetazolina		
	0,01%	0,1%	0,5%
Cambio en la presión anal de reposo (mm Hg)	11	18,5	24,75
Cambio en la presión sanguínea diastólica (mm Hg)	2	0	1
Cambio de la frecuencia cardiaca (latidos/min)	-3	0	1
Cambio en la presión arterial sistólica (mm Hg)	6	5	3

[0123] El cambio en la presión anal de reposo con respecto a la línea de base, en respuesta a la dosis de 0,1% y 0,5%, era estadísticamente significativo.

[0124] Los resultados indican que dosis bajas de oximetazolina son altamente efectivas en la inducción de un aumento significativo de la presión anal de reposo, estas dosis no inducen ningún efecto secundario cardiovascular.

Reivindicaciones

1. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una oximetazolina o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado de la misma para uso en el tratamiento de un trastorno ano-rectal, en el que la concentración del ingrediente activo está dentro del intervalo de 0,05% a 1%.

2. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el ingrediente activo es hidrocloreto de oximetazolina; o en la que la composición comprende además al menos un vehículo, diluyente, excipiente o sus combinaciones.

3. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica de oximetazol se selecciona del grupo que consiste en:

formulación de acción prolongada, de liberación controlada, una formulación de liberación sostenida, formulación bioadhesiva, formulación mucoadhesiva, y una formulación de liberación lenta; o

en la que la composición está en una forma de dosificación seleccionada del grupo que consiste en:

gel, crema, pasta, supositorio de pulverización, mousse, emoliente, polvo, solución, suspensión y espuma.

4. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el trastorno anorrectal se selecciona del grupo que consiste en: incontinencia fecal, fístula anorrectal, anastomosis rectal prolapsada y ileal bolsa-anal, preferiblemente incontinencia fecal.

5. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el tratamiento de un trastorno ano-rectal se selecciona del grupo que consiste en: la prevención de la aparición de un trastorno, la reducción o prevención de la incontinencia fecal ano-rectal, el aumento de la presión anal de reposo, manteniendo una alta presión anal en reposo durante al menos una hora, fortaleciendo los músculos del esfínter anal evitando así fugas y mejorando la sensación del recto.

6. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 1 que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales en combinación con la oximetazolina.

7. La composición oximetazol farmacéutica para su uso según la reivindicación 6, en la que el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en: óxido nítrico (inhibidor de la sintasa de ON), prostaglandina F_{2α}, dopamina, morfina, loperamida, β-bloqueantes, valproato de sodio, fosfato de codeína y 5-hidroxitriptamina.

8. La composición de oximetazol farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que la concentración del ingrediente activo está dentro del intervalo de 0,08 a 0,8%.

9. La composición de oximetazol farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica es eficaz durante al menos 4 horas.

10. La composición de oximetazol farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para uso en el tratamiento de un trastorno ano-rectal en combinación con un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: inhibidor de sintasa de ON, prostaglandina F_{2α}, dopamina, morfina, loperamida, β-bloqueantes, valproato de sodio, fosfato de codeína y 5-hidroxitriptamina.

11. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 10, en la que la oximetazolina y el agente terapéutico adicional se administran en intervalos fijos, en intervalos variables, secuencialmente o al mismo tiempo; o en la que la oximetazolina y el agente terapéutico adicional se encuentran en una forma de dosificación única, o en la que el tratamiento es eficaz durante al menos 4 horas.

12. La composición de oximetazol farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en combinación con un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en:

inhibidor de sintasa de ON, prostaglandina F_{2α}, dopamina, morfina, loperamida, β-bloqueantes, valproato de sodio, fosfato de codeína y 5-hidroxitriptamina.

13. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 12, en la que la oximetazolina y el agente terapéutico adicional se administran en intervalos fijos, intervalos variables, secuencialmente o al mismo tiempo; o en la que la oximetazolina y el agente terapéutico adicional se encuentran en una única forma de dosificación; o en la que el tratamiento es eficaz durante al menos 4 horas.

14. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 1 contenida en un kit para tratar un trastorno ano-rectal en un sujeto en necesidad del mismo que comprende (a) una primera forma de dosificación que comprende oximetazolina o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado de la misma, en la que la concentración de oximetazolina en la primera forma de dosificación está dentro del intervalo de 0,05 a 1%; y (b) medios para el almacenamiento de la forma de dosificación.

15. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 1 contenida en un kit de la reivindicación 14,

el kit comprende además una segunda forma de dosificación que comprende un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en: sintasa de inhibidor de ON, prostaglandina F_{2α}, dopamina, morfina, loperamida, β-bloqueantes, valproato sódico, fosfato de codeína y 5-hidroxitriptamina; o

en la que dicha primera y segunda forma de dosificación están contenidas en un único recipiente; o

en la que la primera forma de dosificación y la segunda forma de dosificación están contenidas en recipientes separados; o

en la que la primera forma de dosificación comprende hidrocloreuro de oximetazolina.

FIGURA 1

