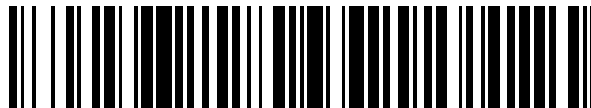


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 747 956**

51 Int. Cl.:

A61M 31/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2006 E 17206780 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2019 EP 3326681**

54 Título: **Dispositivo para tratar el esfínter anal**

30 Prioridad:

30.12.2005 US 754612 P

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

12.03.2020

73 Titular/es:

**RDD PHARMA LTD. (100.0%)
31 Habarzel Street
69710 Tel-Aviv, IL**

72 Inventor/es:

BARAK, NIR

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 747 956 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

Dispositivo para tratar el esfínter anal

5 Campo y antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a un dispositivo para el tratamiento de trastornos anorrectales y, más en particular, a un dispositivo para la administración localizada de un principio activo en el esfínter anal. Tal dispositivo se divulga en el documento EP297725.

10 Los esfínteres son grupos circulares de músculo liso que controlan los orificios de los órganos huecos. Los esfínteres presentes en todo el tubo digestivo (TD) controlan el paso de materiales a través de este sistema del cuerpo. Cuando está comprimido, los esfínteres cierran los orificios que conducen a los órganos huecos, como el estómago, el intestino y el ano. Para que se abra el esfínter, los músculos deben relajarse.

15 El recto es la porción terminal del intestino grueso, que termina en el conducto anal. El conducto anal comienza donde la porción terminal del intestino grueso pasa a través de los músculos del suelo pélvico y termina en el borde anal. El esfínter que cierra el ano (esfínter del ano) consta de dos grupos musculares del esfínter. El esfínter anal interno (EAI) es un anillo de músculo liso que rodea la extremidad inferior del recto y está formado por una agregación de las fibras involuntarias del músculo liso. El esfínter anal interno está bajo un estado de contracción crónica debido tanto a las propiedades miogénicas intrínsecas como a la inervación externa. Las proyecciones de los nervios dentro del sistema nervioso entérico sirven para controlar el esfínter anal interno. El esfínter anal externo (EAE) es un plano delgado y fino de fibras musculares estriadas, bajo control voluntario, adherente al tegumento que rodea el margen del ano.

25 El esfínter anal mantiene el ano cerrado a medida que las heces se acumulan en el recto. Finalmente, la presión sobre la pared del recto hace que el esfínter anal se relaje, permitiendo que las heces salgan del cuerpo a través del ano. Tanto los músculos del esfínter interno como del externo deben relajarse para poder defecar.

30 Los trastornos anorrectales incluyen espasmos del esfínter anal, fisuras anales, abscesos, fístulas, úlceras, irritación y picazón (prurito anal), hemorroides, incontinencia, estreñimiento, inflamación, infección y cáncer.

35 El espasmo del esfínter anal es un trastorno en el cual los músculos del esfínter anal interno están a una tensión anómala. Esto puede haberse producido, por ejemplo, por inflamación local. Las fuertes contracciones del esfínter anal interno asociadas con el espasmo del esfínter a menudo dan lugar a isquemia de la mucosa, produciendo fisuras anales, que son úlceras lineales dolorosas o desgarras como grietas en el conducto anal distal que, a corto plazo, generalmente afectan solo el epitelio y, a largo plazo, afectan a todo el grosor de la mucosa anal. Los espasmos del esfínter anal pueden provocar un dolor intenso, especialmente al abrir los intestinos. El espasmo del esfínter anal también es una causa del dolor después de una cirugía rectal o por hemorroides trombosadas.

40 Las fisuras anales también pueden ser causadas por un traumatismo por el paso de un movimiento intestinal particularmente duro o doloroso, en concreto, como resultado del estreñimiento. Debido al dolor de una fisura, el esfínter anal interno puede sufrir espasmos, elevando la presión dentro del ano. Este exceso de presión dificulta el paso de las heces, exacerbando el estreñimiento, aumentando la presión para formar un círculo vicioso. El espasmo del esfínter anal interno también puede limitar el suministro de sangre a la piel anal, reduciendo su capacidad de cicatrización.

45 Una fisura anal aguda es de corta duración (menos de un mes) y generalmente se cura espontáneamente o como resultado de tratamientos simples como una dieta rica en fibra con una ingesta adecuada de agua o el uso de laxantes formadores de bolo. Los baños tibios de asiento pueden proporcionar un alivio sintomático adicional (*Jensen, 1986*). Las aplicaciones de calor, frío, hamamelis, anestésicos locales tópicos (p. ej., lidocaína), esteroides tópicos (p. ej., hidrocortisona), ablandadores de heces y reposo en cama también se han recetado para tratar el dolor rectal.

50 Las fisuras anales agudas que no sanan se convierten en fisuras anales crónicas o úlceras anales. Los tratamientos actuales de las fisuras anales crónicas están enfocados en aliviar el espasmo del esfínter e incluyen la dilatación (bajo anestesia) o corte de una parte del esfínter (esfínterotomía interna lateral) para reducir la hipertonicidad del músculo del esfínter anal interno. El Standards Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons (Grupo de trabajo para la calidad de la Sociedad estadounidense de cirujanos de colon y recto) recomienda el tratamiento de las fisuras anales crónicas mediante "esfínterotomía interna lateral subcutánea o abierta, esfínterotomía interna posterior con colgajo avanzado, o dilatación manual". La curación se produce después de la esfínterotomía en el 95 % de los casos. La esfínterotomía exitosa (o dilatación manual) se asocia con una disminución significativa de la presión intraanal. Sin embargo, varios pacientes experimentan incontinencia después del procedimiento quirúrgico. Estas y otras complicaciones han impulsado la búsqueda de métodos alternativos para reducir la presión anal. La investigación se ha enfocado en encontrar un medio para reducir la presión anal sin cirugía, dejando intacto el anillo del músculo del esfínter anal interno.

65 Los tratamientos farmacológicos para reducir la presión anal incluyen la administración de donantes de óxido nítrico,

toxina botulínica, agentes muscarínicos, neuromoduladores simpáticos y antagonistas de los canales de calcio como principios activos (API).

El descubrimiento de que el óxido nítrico es el principal transmisor inhibitorio no adrenérgico no colinérgico, que media en la relajación del esfínter anal interno, condujo a la investigación de nitratos orgánicos exógenos como fuente de óxido nítrico, para así manipular farmacológicamente el esfínter anal interno. El metabolismo celular degrada los nitratos exógenos, liberando óxido nítrico, y los estudios *in vitro* han demostrado que la aplicación tópica de ungüentos o pastas que contienen donantes de óxido nítrico, como la nitroglicerina, el trinitrato de glicerilo o el dinitrato de isosorbida, causar una relajación del músculo liso del esfínter anal interno (*Guillemot, 1993; Loder, 1994; Gorfine, 1995; Schouten, 1996; Carapeti, 1999*), haciendo que se reduzca el dolor y mejore la cicatrización de las fisuras. Ciertos estudios más recientes han sugerido que la aplicación del precursor de óxido nítrico, L-arginina, provoca una reducción en la presión anal en reposo.

La toxina botulínica es una potente toxina biológica que se une a los extremos nerviosos colinérgicos presinápticos. La toxina se absorbe y actúa rápidamente para inhibir la exocitosis dependiente de calcio de la acetilcolina, produciendo parálisis en unas pocas horas. La transmisión neuromuscular se reanuda después del crecimiento de nuevos extremos axónicos, pero el debilitamiento clínico del músculo dura de 3 a 4 meses. Los pacientes tratados con inyección de toxina botulínica en el esfínter anal externo mostraron una reducción en la presión de compresión voluntaria y la cicatrización de la fisura. Sin embargo, se ha informado de trombosis perianal en algunos pacientes (*Jost, 1997*). La inyección de toxina botulínica en el esfínter anal interno de pacientes con fisura anal redujo el dolor y fomentó la cicatrización de la fisura (*Gui, 1994*).

Se ha descubierto que los agentes muscarínicos, como el betanecol, utilizados como crema tópica, reducen la presión anal en reposo y aumentan la cicatrización de las fisuras anales (*Carapeti, 2000*).

También se ha intentado el uso de neuromoduladores simpáticos para reducir el tono interno del esfínter anal. Por ejemplo, el agonista del receptor- β , salbutamol, administrado por inhalación, y la antagonista- α_1 , indoramina, administrada por vía oral, han demostrado que ambos reducen la presión anal en reposo en controles sanos y en pacientes con fisuras. Sin embargo, se ha descubierto que la reducción es relativamente baja y no fomenta de forma sistemática una mayor cicatrización de fisuras.

Se sabe que el calcio es importante tanto para la contracción inducida por agonistas del esfínter anal interno, como para el tono miogénico. Por tanto, se han utilizado los antagonistas de los canales de calcio, como diltiazem, en un intento de modular la presión anal en reposo (*Jonard y Essamri*). El diltiazem oral provocó una reducción de la presión anal en reposo, pero se asoció con hipotensión ortostática en varios pacientes. Se ha demostrado que el diltiazem tópico reduce la presión anal en reposo en voluntarios sanos y da como resultado la cicatrización de fisuras. La preparación tópica causó una mayor reducción en la presión anal en reposo y curó más fisuras con menos efectos secundarios. (*Griffin, 2002*). El bloqueador de los canales de calcio, la nifedipina, administrada como un gel, también se ha demostrado que es eficaz en la reducción de la presión anal en reposo, produciendo una disminución del dolor anal asociado con la hipertensión (*Bhardwaj, 2000*).

Los abscesos anorrectales son bolsas de pus localizadas causadas por una infección bacteriana. Los abscesos se clasifican según su ubicación anatómica. Las ubicaciones más comúnmente descritas son perianal, isquiorrectal, interesfinteriana y supraleador. Los abscesos perianales se encuentran debajo de la piel del conducto anal y no atraviesan el esfínter externo; los abscesos isquiorrectales se forman cuando la supuración atraviesa el esfínter externo hacia el espacio isquiorrectal; los abscesos interesfinterianos son el resultado de la supuración contenida entre los esfínteres anales internos y externos; y los abscesos supraleadores son el resultado de la supuración, que se extiende en dirección al cráneo a través del músculo longitudinal del recto, desde un origen en el espacio interesfintérico hasta llegar por encima de los elevadores, o como resultado de una enfermedad primaria en la pelvis (p. ej., apendicitis, enfermedad diverticular, sepsis ginecológica). Ciertas afecciones, como la enfermedad de Crohn, pueden aumentar el riesgo de absceso en y alrededor del conducto anal. Los pacientes con afecciones que reducen la inmunidad del cuerpo, como el cáncer o el SIDA, también son más propensos a desarrollar abscesos anales. Un absceso causa sensibilidad, hinchazón y dolor. El paciente también puede quejarse de fiebre, escalofríos y debilidad general o fatiga. Los abscesos pueden tratarse mediante drenaje o mediante la administración de antibióticos, como la ampicilina, cefazolina y clindamicina. También se pueden prescribir analgésicos como la meperidina.

Las fístulas anales son pequeños canales o vías que se crean cuando hay inflamación e infección. Estos pueden o no estar asociados con un absceso, pero como los abscesos, ciertas enfermedades como la enfermedad de Crohn pueden causar que se creen fístulas. El canal generalmente va desde el recto hasta una abertura en la piel alrededor del ano. El tratamiento para las fístulas varía según la causa y dimensión de la fístula, pero a menudo supone una intervención quirúrgica combinada con terapia con antibióticos.

La picazón en la piel alrededor del ano (prurito anal) puede tener muchas causas, incluyendo trastornos de la piel (como psoriasis y dermatitis atópica), enfermedades como la diabetes o enfermedad hepática, trastornos anales (como papiloma cutáneo o fístulas que drenan), cánceres, como la enfermedad de Bowen, reacciones alérgicas (como dermatitis de contacto, causada por preparaciones anestésicas aplicadas en la piel, varios ungüentos o productos

químicos utilizados en el jabón), la falta de higiene o infecciones con hongos, bacterias o parásitos. La picazón también puede ser un efecto secundario de los antibióticos, especialmente de la tetraciclina. El tratamiento puede comprender la administración de cremas con corticosteroides, cremas antimicóticas o simplemente el lavado.

5 El término "hemorroides" se refiere a una afección en la cual las venas de alrededor del ano o el recto inferior están hinchadas e inflamadas. Las hemorroides pueden aparecer por un esfuerzo en exceso para mover las heces. Otros factores que contribuyen incluyen el embarazo, la edad, el estreñimiento crónico o diarrea y el coito anal. Las hemorroides aparecen tanto dentro como por encima del ano (interno) o debajo de la piel alrededor del ano (externo).
10 Los API para el tratamiento de las hemorroides incluyen nitratos, como el dinitrato de isosorbida (*Briel, 2000*), o bloqueadores de los canales de calcio.

Los tratamientos naturales para las hemorroides incluyen el uso de hierbas y suplementos dietéticos que fortalecen las paredes de las venas igual que los API, como la escoba de carnicero, castaño de Indias, bromelinas, bioflavonoides y extractos de árbol de las pagodas; o astringentes naturales y agentes calmantes como el hamamelis, el geranio y el aloe vera (*MacKay, 2001*).

El estreñimiento y la incontinencia pueden ser causados ambos por una combinación de factores interrelacionados que incluyen los músculos del esfínter, la sensibilidad rectal y anal, así como la composición de las heces. La incontinencia se asocia con una reducción de la presión anal, que resulta principalmente de la actividad de los músculos del esfínter anal. La incontinencia puede ser tratada con API que mejoran el tono anal, tales como inhibidores de la óxido nítrico sintetasa o fenilefrina (*Cook, 2001*). El estreñimiento puede tratarse con laxantes, como laxantes formadores de bolo, laxantes osmóticos, laxantes estimulantes, azúcares mal absorbidos, ablandadores de heces, enemas, agentes colinérgicos o agentes procinéticos.

25 Ciertos API para el tratamiento de trastornos anorrectales, como los antibióticos, pueden administrarse sistémicamente, por ejemplo, por vía oral o por inyección. Este método está asociado con una velocidad de aparición alta de los efectos secundarios sistémicos que limitan su uso, y por la posibilidad de interacciones farmacológicas con otros medicamentos recetados al paciente. La vía oral puede ser ineficaz, con poca biodisponibilidad de dosis altas o con API de baja solubilidad, de modo que solo una parte de la dosis se absorbe. Debido al efecto de "primer paso",
30 los API absorbidos por vía oral se transportan a la circulación general a través del hígado. Por lo tanto, los API que se metabolizan ampliamente se metabolizarán en el hígado durante la absorción. Además, la motilidad alimentaria y gastrointestinal puede afectar a la absorción de los API. En el caso de las tetraciclinas y penicilinas, la absorción es más lenta con alimentos. Los antibióticos administrados por vía oral pueden matar la flora intestinal normal y permitir el crecimiento excesivo de variedades de hongos. Por tanto, se puede requerir un agente antifúngico además del
35 antibiótico.

La administración por inyección rectal está limitada por su alto coste, ya que se realiza solo por personal médico muy cualificado y está reservada para los API con un tiempo de actividad prolongado (como la botulínica).

40 Otro método de aplicación de API es mediante el uso de supositorios. Los supositorios son preparaciones sólidas en forma de bala diseñadas para una fácil inserción en el ano. Los API se incorporan en una base, que se derrite a la temperatura corporal y se propaga gradualmente sobre el revestimiento del recto.

La patente de los Estados Unidos N° 5.413.793 describe una composición farmacéutica multifásica para combatir una enfermedad anorrectal, en donde una primera fase contiene un principio activo y una segunda fase proporciona una capa de aceite de silicona para cubrir el área de tratamiento y repeler el agua de esta, protegiendo así el área de la erosión por medios acuosos. Esta composición tiene la forma de un supositorio, que se puede proporcionar en cualquier base de supositorio habitual.

50 Tras la administración de un principio activo utilizando un supositorio, el API se propaga por fuera del supositorio de manera incontrolada hacia el recto. Dado que el recto tiene un suministro de sangre muy abundante, el API se absorbe rápidamente en la sangre, lo que lleva a la administración sistémica del API, en lugar de su administración tópica. Para administración tópica, la administración a través de supositorios está asociada con un alto índice de efectos adversos, posibles interacciones con otros API, así como la variación en la biodisponibilidad de ciertos API, en particular, los que se someten a una extensa eliminación de primer paso.
55

Para el tratamiento del esfínter anal, se prefiere la administración tópica de una preparación tópica directamente en el área rectal. Las preparaciones actualmente conocidas se proporcionan en forma de polvo, aerosol, ungüento, pasta, crema, loción, geles o solución. Por ejemplo, la patente estadounidense n.º 6.395.736 describe composiciones y métodos para el tratamiento de trastornos anorrectales en los que se utilizan las combinaciones de donantes de óxido nítrico, inhibidores de la fosfodiesterasa, depuradores de superóxido, agonistas p-adrenérgicos, activadores de la proteína quinasa dependiente de adenosín monofosfato cíclico, antagonistas α_1 -adrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio tipo L, estrógenos, activadores de los canales de calcio sensibles a trifosfato de adenosina y relajantes del músculo liso. Estos se administran mediante cualquiera de las formas de dosificación habituales enumeradas anteriormente.
60
65

Las formas de dosificación de la técnica anterior para la aplicación tópica directa para el tratamiento de trastornos anorrectales, como polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles y soluciones son engorrosas e incómodas de usar. Se requiere la aplicación de la composición varias veces al día, lo cual es inconveniente y perjudicial para las actividades diarias y puede reducir el cumplimiento por parte del paciente. Otro problema asociado con la aplicación tópica directa es que la ropa se puede ensuciar, lo que podría afectar la actividad social.

La técnica anterior no describe ni sugiere métodos o dispositivos para la administración adecuada y altamente localizada de API en el esfínter anal.

Sumario de la invención

La presente invención aborda con éxito las deficiencias de los métodos conocidos para tratar trastornos anorrectales al proporcionar un nuevo dispositivo para la administración de un principio activo (API) en el esfínter anal, como se describe adicionalmente en la reivindicación 1.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un dispositivo de administración de fármacos insertable por vía rectal (40) para la administración localizada de un API en el esfínter anal de un sujeto, que comprende una cubierta (22), dimensionada para la inserción rectal y que contiene un principio activo (24), siendo dicha cubierta (22) impermeable a dicho principio activo (24), en donde una porción inferior (26) de dicha cubierta (22) está configurada con una abertura (29) de un tamaño que permite la liberación de dicho principio activo (24) desde dicha cubierta (22) a través de dicha abertura (29), siendo adecuado dicho principio para tratar el conducto anal; en donde dicha cubierta (22) está configurada para ser plegable a medida que se libera dicho principio activo (24), en donde dicho principio activo (24) forma una parte de una composición farmacéutica, comprendiendo además dicha composición farmacéutica un vehículo farmacéuticamente aceptable, que es un líquido a temperatura ambiente, en donde la porción inferior (26) de la cubierta (22) comprende una mecha (42), que tiene un extremo superior (46) en contacto con el vehículo, y un extremo inferior (48), que sobresale de la porción inferior (26) de la cubierta (22).

De acuerdo con las características adicionales en las realizaciones de la invención descritas a continuación, el API opcionalmente forma parte de una composición farmacéutica, que comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo puede ser opcionalmente un líquido o semisólido (como una pasta, gel, ungüento o espuma a temperatura ambiente).

Como alternativa, el vehículo puede tener opcionalmente un punto de fusión en el intervalo de aproximadamente 23 °C a aproximadamente 37,5 °C, de modo que el vehículo se convierte en un líquido tras la inserción del dispositivo en el recto. Según otras características adicionales en esta realización, el vehículo puede ser, por ejemplo, aceite de coco, mantequilla de cacao, polietilenglicol, gelatina glicerinada, un aceite vegetal hidrogenado, los ésteres del ácido graso de polietilenglicoles, un polietilenglicol glicotensioactivo y un derivado de polioxietileno de monoestearato de sorbitano o estearato de polioxil-40, o una mezcla de los estos.

Según las características adicionales en cualquiera de las realizaciones preferidas descritas, la porción inferior de la cubierta comprende una abertura situada proximal al esfínter anal. Como alternativa, la porción inferior de la cubierta puede comprender opcionalmente una membrana impermeable al API y permeable al agua.

Cuando el vehículo es un líquido o se licúa tras la inserción, la porción inferior de la cubierta puede comprender opcionalmente una esponja (o componente sustancialmente similar), que tiene un extremo superior en contacto con el vehículo y un extremo inferior que sobresale de la porción inferior de la cubierta.

Según otras características adicionales en las realizaciones preferidas descritas, la porción inferior de la cubierta puede comprender además un cierre extraíble.

Según otras características adicionales en las realizaciones preferidas descritas, se puede proporcionar un sistema de control de liberación dentro de la cubierta para controlar la administración del API en la parte inferior de la cubierta.

El sistema de control de liberación puede comprender, por ejemplo, un compartimento de depósito que tiene una salida que controla la administración del API en la parte inferior de la cubierta.

Como alternativa, el sistema de control de liberación puede comprender una formulación de liberación controlada que comprende al menos un excipiente de control de liberación, tal como, por ejemplo, un polímero lineal, un agente de control de la absorción o una matriz de liberación sostenida, como el alginato de sodio.

Según otras características adicionales en las realizaciones preferidas descritas, una superficie exterior de la cubierta puede estar provista de una capa lubricante, que opcionalmente puede comprender un anestésico local.

Según otras características adicionales en las realizaciones preferidas descritas, opcionalmente, la cubierta puede estar provista de una punta redondeada.

Según las características adicionales en cualquiera de las realizaciones preferidas descritas, el dispositivo puede usarse para el tratamiento de una afección asociada con un trastorno del esfínter anal, tal como, por ejemplo, espasmo del esfínter anal, fisura anal, absceso anal, fistula anal, úlcera anal, prurito anal, hemorroides, incontinencia, estreñimiento, inflamación, infección, cáncer, o combinaciones de estos.

Según las características adicionales en cualquiera de las realizaciones preferidas descritas, el API para usar en el dispositivo puede ser cualquiera de un extracto de hierbas, polen de abeja, un relajante muscular, un anestésico local, un antibiótico, un agente antiinflamatorio, un donante de óxido nítrico, toxina botulínica, un agente muscarínico, un neuromodulador simpático, un antagonista del canal de calcio, un inhibidor de la fosfodiesterasa, un depurador de superóxido, un activador de la proteína quinasa dependiente de adenosín monofosfato cíclico, un activador del canal de calcio sensible a trifosfato de adenosina y mezclas de estos.

Breve descripción de los dibujos

En el presente documento se describe la invención, únicamente a modo de ejemplo, haciendo referencia a los dibujos adjuntos. A continuación, con referencia específica y pormenorizada a los dibujos, se hace hincapié en que las particularidades mostradas son únicamente a modo de ejemplo y a efectos de una exposición ilustrativa de las realizaciones preferidas de la presente invención y se presentan con objeto de proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácil de entender de los principios y aspectos conceptuales de la invención. En este sentido, no se ha hecho intento alguno por mostrar detalles estructurales de la invención con más detalle del necesario para una comprensión fundamental de la invención, haciendo que, en la descripción y en los dibujos, sea evidente para los expertos en la materia la forma en la que pueden ponerse en práctica las diversas formas de la invención.

En los dibujos:

- la figura 1 ilustra el dispositivo de la presente invención insertado dentro del recto;
- las figuras 2a-2b ilustran esquemáticamente un dispositivo para la administración de un API en el esfínter rectal;
- la figura 3 ilustra esquemáticamente un dispositivo que comprende una mecha para la administración de un API en el esfínter rectal, de acuerdo con la presente invención;
- las figuras 4a-b ilustran esquemáticamente un dispositivo que comprende una esponja para la administración de un API en el esfínter rectal; y
- la figura 5 ilustra esquemáticamente un dispositivo que comprende rebordes internos para la administración de un API en el esfínter rectal.

REALIZACIONES DE LA INVENCION

La presente invención es un dispositivo para la administración controlada de un API directamente en el esfínter anal.

Los principios y el funcionamiento de las composiciones según la presente invención pueden entenderse mejor con referencia a los dibujos y a las descripciones adjuntas.

Antes de explicar en detalle, al menos, una realización de la invención, debe entenderse que la aplicación de la invención no se limita necesariamente a los detalles expuestos en la siguiente descripción o ejemplificados por los Ejemplos. La invención puede tolerar otras realizaciones o puede ponerse en práctica o llevarse a cabo de diversas maneras. Además, se debe entender que la redacción y la terminología empleadas en el presente documento son a efectos descriptivos y no deben considerarse limitantes.

Salvo que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y/o científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto habitual en la materia a la que pertenece la invención. Así mismo, las descripciones, el material, los métodos y los ejemplos son meramente ilustrativos y no pretenden ser limitantes. Pueden utilizarse métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento para poner en práctica o a prueba la presente invención.

Como se utiliza en el presente documento, las expresiones "que comprende" y "que incluye" o las variantes gramaticales de estas deben tomarse como especificación de las características indicadas, números enteros, etapas o componentes, pero no excluyen la presencia o adición de uno o más elementos, números enteros, etapas, componentes o grupos de estos. Esta expresión abarca las expresiones "que consiste en" y "que consiste esencialmente en".

La frase "que consiste esencialmente en" o sus variantes gramaticales, cuando se usa en el presente documento, debe entenderse como que especifica las características indicadas, números enteros, etapas o componentes, pero no excluyen la presencia o adición de uno o más elementos, números enteros, etapas, componentes o grupos de estos, pero solo si las características adicionales, números enteros, etapas, componentes o grupos de estos no alteran materialmente las características básicas y novedosas de la composición, dispositivo o método reivindicado.

El término "método" se refiere a las maneras, medios, técnicas y procedimientos para llevar a cabo una tarea

determinada, incluyendo, pero no limitándose a, dichas maneras, medios, técnicas y procedimientos que se conocen o surgen fácilmente a partir de las maneras, medios, técnicas y procedimientos de los profesionales de los campos químico, farmacológico, biológico, bioquímico y médico. La implementación de los métodos de la presente invención supone realizar o completar tareas o pasos seleccionados manualmente, de forma automática o mediante una combinación de estas.

A lo largo de esta divulgación, se pueden presentar diversos aspectos de esta invención en un formato de intervalo. Debe entenderse que la descripción en formato de intervalo es meramente por comodidad y brevedad y no debe interpretarse como una limitación inflexible del alcance de la invención. Por consiguiente, debe considerarse que la descripción de un intervalo divulga específicamente todos los posibles intervalos secundarios, así como los valores numéricos individuales dentro de dicho intervalo. Siempre que se indique en el presente documento un intervalo numérico, se pretende que incluya cualquier número citado (fraccionario o entero) dentro del intervalo indicado. Las expresiones "que varía/varía entre" un primer número indicado y un segundo número indicado y "que varía/varía desde" un primer número indicado "hasta" un segundo número indicado se usan indistintamente en el presente documento y pretenden incluir el primer y segundo números indicados y todos los números fraccionarios y enteros entre ellos.

Como se utiliza en el presente documento, la forma singular "un", "una", y "el/la" incluyen referencias a los plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por ejemplo, la expresión "un compuesto" o "al menos un compuesto" puede incluir una pluralidad de compuestos, incluyendo mezclas de estos.

Con el fin de comprender mejor la presente invención, primero se hace referencia a la figura 1, que ilustra la anatomía del recto con un dispositivo 20 de la presente invención insertado en su interior. El recto 10 es la parte inferior de 10 a 15 cm del intestino grueso. El engrosamiento terminal de la capa de músculo liso visceral interno de la pared rectal forma el esfínter anal interno 12, que está rodeado por el esfínter anal externo 14, que juntos comprenden el esfínter anal 16. El dispositivo 20 se inserta dentro del recto 10, de modo que una porción inferior 26 del dispositivo 20 queda proximal al esfínter anal 16.

A continuación, haciendo referencia a la figura 2, se ilustra un dispositivo 20 insertable por el recto. El dispositivo 20 comprende una cubierta 22 para contener un principio activo (API) 24. El extremo superior y los lados de la cubierta 22 son preferiblemente continuos de manera uniforme y están formados por un material que es impermeable a los API 24, de modo que el API 24 no puede pasar a través de la cubierta 22 hacia el recto. La cubierta 22 puede fabricarse a partir de, al menos, una capa de cualquier material no irritante que sea impermeable al API 24 y que sea lo suficientemente fuerte como para no romperse durante su inserción en el recto. Dicha al menos una capa debe ser lo suficientemente delgada como para que la cubierta 22 sea lo suficientemente flexible como para evitarle al paciente molestias innecesarias. La cubierta 22 también debería ser compatible y no degradarse sustancialmente al reaccionar con un lubricante usado junto con el dispositivo 20. Los ejemplos no limitativos de materiales adecuados para su uso en la fabricación de una cubierta 22 incluyen caucho, látex, silicona, cloruro de polivinilo y poliuretano. Preferentemente, la cubierta 22 está provista de una punta redondeada 27 para minimizar las molestias del sujeto durante la inserción.

La cubierta 22 está provista de una porción inferior 26 a través de la que se libera el API 24. Las dimensiones del dispositivo 20 son tales que cuando el dispositivo 20 se inserta en el recto de un sujeto, la porción inferior 26 se coloca proximal al esfínter anal, liberando así el API 24 directamente cerca del esfínter anal.

El API 24 preferiblemente forma parte de una composición farmacéutica, que comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En realizaciones de la presente invención, un vehículo es un líquido a temperatura ambiente.

En realizaciones de la presente invención, un vehículo es un material que tiene un punto de fusión en el intervalo de aproximadamente 23 °C a aproximadamente 37,5 °C, de modo que el vehículo sea sólido a temperatura ambiente normal, pero se derrite debido a la temperatura corporal del sujeto al insertar el dispositivo 20 en el recto. Los ejemplos no limitativos de vehículos adecuados incluyen aceite de coco, mantequilla de cacao, polietilenglicol, gelatina glicerina, aceites vegetales hidrogenados, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicoles, polietilenglicoles glicotensioactivos y materiales tensioactivos no iónicos, tales como derivados de polioxietileno de monoestearato de sorbitano y estearato de polioxil-40.

En realizaciones de la presente invención, un vehículo es un vehículo semisólido, como por ejemplo, una pasta, gel, ungüento o espuma.

La manera en que se libera el API 24 desde el dispositivo 20 depende, al menos en parte, de la forma de vehículo utilizada. Puede producirse la liberación del API 24 a través de la parte inferior 26, por ejemplo, a través de una abertura 29 provista en la porción inferior 26. En realizaciones en las que el vehículo es un líquido (ya sea a temperatura ambiente, o al fundirse después de la inserción del dispositivo 20 en el recto), la abertura 29 puede ser opcionalmente de un tamaño que permita una liberación lenta, por ejemplo, gota a gota, del vehículo a través de la

abertura 29. En dichas realizaciones, la porción inferior 26 está provista además de un cierre extraíble 28, para retener el API 24 en la cubierta 22 hasta que se requiera, y para proteger la composición farmacéutica asociada de la contaminación. Opcionalmente, el cierre 28 se proporciona en una forma que puede retirarse antes de la inserción del dispositivo 20 en el recto, tal como, por ejemplo, un tapón, una membrana perforable, una tapa o similar.

En realizaciones en las que el vehículo es un semisólido, la apertura 29 es preferiblemente de una dimensión mayor que la utilizada para la liberación de un vehículo líquido, de modo que al insertar el dispositivo 20 en el recto de un sujeto, la presión ejercida sobre la cubierta 22 por la contracción del esfínter anal hace que el vehículo se expulse a través de la apertura 29.

De acuerdo con una realización alternativa, la porción inferior 26 comprende una membrana que es impermeable al API 24, pero permeable al agua del recto. En tal realización, el API 24 es capaz de crear una presión osmótica, o se agrega un aditivo osmótico a la composición farmacéutica. Cuando el dispositivo 20 se inserta en el recto de un sujeto, el agua se embebe en la cubierta 22 debido a la diferencia en la presión osmótica a través de la membrana, produciendo presión dentro de la cubierta 22, lo que finalmente hace que la membrana se libere. El tiempo de demora entre el momento en el que el dispositivo 20 se inserta en el recto y el tiempo en el que se libera la membrana se puede controlar, por ejemplo, mediante la variación del grosor o área o material de composición de la membrana semipermeable para aumentar o disminuir la velocidad de penetración de agua en el compartimento.

En cualquiera de las realizaciones de la presente invención, la cubierta 22 está configurada para plegarse durante la liberación del API 24, es decir, a medida que la composición farmacéutica que incluye API 24 se libera de la cubierta 22, la cubierta 22 se pliega hacia dentro. De esta manera, se evita la formación de una presión secundaria que potencialmente impide la liberación del API 24 de la cubierta 22.

Tras la liberación del API 24, el dispositivo 20 se expulsa opcionalmente durante la defecación. Como alternativa, el dispositivo 20 puede estar provisto de un cable de extracción que sobresalga del ano y que puede usarse para extraer el dispositivo 20 después de su uso. También alternativamente, el material de la cubierta 22 puede ser soluble o biodegradable dentro del recto.

Según otra característica de una realización del dispositivo 20, la cubierta 22 es opcionalmente hueca y el vehículo que contiene API 24 está contenido dentro del interior hueco de la cubierta 20.

Según otra característica de una realización del dispositivo 20, se proporciona, de forma opcional, un sistema de control de liberación 30 dentro de la cubierta 22 para contener la composición. En realizaciones en las que el vehículo es un líquido, el sistema de control de liberación 30 puede comprender, por ejemplo, un depósito sustancialmente cerrado provisto de una salida de limitación de velocidad 32, que controla la velocidad de administración del API 24 hacia la porción inferior 26 de la cubierta 20. La salida 32 puede comprender, por ejemplo, una abertura de tamaño adecuado, a través de la cual el API 24 pasa a una velocidad deseada, o una membrana que es permeable al API 24.

Como alternativa, el sistema de control de liberación puede comprender una formulación para proporcionar el API en forma de liberación controlada, como la forma de liberación sostenida o de liberación retardada.

Las formas de liberación sostenida liberan el API durante un período de tiempo prolongado después de la inserción del dispositivo 20 en el recto del paciente. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen aquellos en los que el API 24 está embebido en una matriz dentro de la cubierta 22 desde la cual se libera por propagación o erosión; aquellos en los que la composición dentro de la cubierta 22 está recubierta con una membrana que controla la velocidad de liberación, como una membrana semipermeable, permitiendo que el API se propague a través de la membrana o a través de poros llenos de líquido dentro de la membrana.

Un ejemplo no limitante de una matriz de liberación sostenida comprende alginato de sodio y una sal de calcio. Las sales de calcio adecuadas para su uso en dicha matriz incluyen fosfato de calcio, fosfato dicálcico, cloruro de calcio, carbonato de calcio, acetato de calcio y gluconato de calcio. También se pueden usar otras sales de calcio farmacéuticamente aceptables conocidas en la técnica. La cantidad de sal de calcio en la matriz debe ser suficiente para reticularse con el alginato cuando se expone a los fluidos del recto, de manera que se forme una matriz de gel a partir de la cual se libera lentamente el API. Dicha matriz puede proporcionar una liberación lenta durante un período de hasta aproximadamente 24 horas después de su administración. Como alternativa, la matriz puede comprender un polímero, tal como polietilenglicol.

Como alternativa, las formas de liberación sostenida pueden comprender polímeros de liberación sostenida. Tales polímeros son preferiblemente polímeros lineales de alto peso molecular y que tienen afinidad por el agua, que solo son lentamente biodegradables. Los ejemplos de polímeros lineales que pueden usarse para prolongar la liberación incluyen, sin limitación, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, alcoholes polivinílicos, polivinilpirrolidonas, poliácridamidas, óxidos de polietileno y ciertos almidones modificados.

Las formulaciones de liberación pulsátil liberan el compuesto activo después de un cierto período de tiempo después de la inserción del dispositivo en el recto del paciente. La liberación puede ser en forma de liberación inmediata o

sostenida. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen aquellos en los que la composición está presente dentro de la cubierta 22 en una cápsula que contiene un tapón erosionable o composiciones que comprenden un agente de control de la liberación.

5 El agente de control de la liberación comprende preferiblemente un polímero insoluble en agua y reticulado para controlar la velocidad de penetración del agua en el núcleo y elevar la presión osmótica dentro del núcleo. Dicho agente de control de la liberación es preferiblemente capaz de hincharse al contacto con el líquido. El polímero insoluble en agua se selecciona opcionalmente del grupo que consiste en un polisacárido reticulado (tal como sales metálicas insolubles o derivados reticulados de alginato, pectina, goma de xantano, goma guar, goma tragacanto y
10 goma de algarrobo, carragenano, sales metálicas de estos y derivados covalentemente reticulados de estos), almidón insoluble en agua, celulosa microcristalina, péptido reticulado insoluble en agua, proteína reticulada insoluble en agua, gelatina reticulada insoluble en agua, gelatina hidrolizada reticulada insoluble en agua, celulosa modificada con colágeno reticulada insoluble en agua (como formas reticuladas de cualquiera de hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa y sales metálicas de carboximetilcelulosa) y ácido poliacrílico reticulado.

La composición puede proporcionarse opcionalmente como una formulación de liberación doble, en donde el API 24 en forma de liberación inmediata se combina con una dosis de liberación controlada del mismo API o de un API adicional. Por ejemplo, se puede proporcionar una formulación de doble capa dentro de la cubierta 22, con una capa que contiene API de liberación inmediata y la otra capa que contiene el mismo API o un API diferente embebido en una matriz desde la cual se libera por propagación o erosión. Como alternativa, se pueden combinar una o más perlas o gránulos de liberación inmediata con una o más perlas que están recubiertas con una membrana de control de la velocidad de liberación dentro de la cubierta 22 para proporcionar una formulación de liberación doble.

25 La figura 3 ilustra una realización de la presente invención en la que una porción inferior 26 del dispositivo 40 comprende una mecha 42, extendiéndose a través de una abertura en la superficie inferior sustancialmente cerrada 44 de la porción inferior 26, de modo que el API 24, en un vehículo que es líquido a temperatura ambiente o que se vuelve líquido después de la inserción en el recto, se administra desde la cubierta 22 hasta cerca del esfínter anal mediante acción capilar. La mecha 42 está configurada de tal manera que un extremo superior 46 está en contacto con el API 24 durante la administración del API 24 al esfínter anal, y un extremo inferior 48 se coloca proximal al esfínter anal tras la inserción del dispositivo 20 en el recto. El extremo superior 46 de la mecha 42 puede posicionarse, por ejemplo, en contacto directo con el vehículo líquido, ya sea dentro del interior hueco de la cubierta 22, o en realizaciones que comprenden el depósito 30, dentro del depósito. Como alternativa, donde se proporciona el depósito 30, la mecha 42 puede colocarse opcionalmente de modo que el API 24 se administre en el extremo superior 46 de la mecha 42 a través de la salida del depósito 32. La mecha 42 puede fabricarse a partir de cualquier material adecuado conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, tela tejida, tela no tejida, fibra, gasa, algodón, lino o lana.

La figura 4a ilustra un dispositivo 50 en el que la porción inferior 26 comprende una esponja 52 o material similar, que es capaz de absorber o adsorber el API 24 (líquido o en un vehículo líquido) y de hincharse. Preferentemente, el API 24 se proporciona dentro del depósito 30 y se envía a la esponja 52 a una velocidad adecuada a través de la salida del depósito 32. el API 24 se impregna y queda retenido dentro de la esponja 52. Tras la inserción del dispositivo 20 en el recto, la esponja 52 se comprime por la presión ejercida por el esfínter anal y el API 24 se libera de la esponja 52 cerca del punto de presión 54, como se muestra en la figura 4b.

45 Como alternativa, en realizaciones en las que el vehículo es un semisólido, la esponja 52 del dispositivo 50 se sustituye por una abertura (no mostrada). La composición se expulsa a través de esta abertura debido a la presión ejercida sobre la cubierta 22 por el esfínter anal contraído después de la inserción del dispositivo 50 en el recto.

La figura 5 ilustra otro dispositivo alternativo 60 en el que la porción inferior 26, que está fabricada a partir de un material que es permeable al API 24, está provista de una serie de rebordes internos opuestos 62a, 62b, cada uno unido a un lado de la porción inferior 26 y dispuesto perpendicular al eje longitudinal del dispositivo 60, de modo que el interior de la porción inferior 26 queda parcialmente obstruido. Los rebordes 62a, 62b están fabricados con un material que es impermeable al API 24. Tras la inserción del dispositivo 60 en el recto, la presión ejercida por el esfínter anal hace que los rebordes opuestos 62a y 62b entren en contacto entre sí, proporcionando así un cierre completo del interior de la porción inferior 26. El API 24 se libera así de la cubierta 22 solo por encima del cierre.

En cualquier realización de la presente invención descrita en el presente documento, una superficie exterior de la cubierta 22 puede estar provista de una capa de lubricante para facilitar la inserción. Además, opcionalmente, dicho lubricante incluye un anestésico local, como el clorhidrato de lidocaína para aliviar el dolor, particularmente en
60 pacientes con hemorroides o afecciones inflamatorias.

El dispositivo de la presente invención puede usarse para el tratamiento de una afección asociada con un trastorno del esfínter anal. Tales afecciones incluyen, sin limitación, espasmo del esfínter anal, fisura anal, absceso anal, fístulas anales, úlcera anal, prurito anal, hemorroides, incontinencia y estreñimiento, cáncer, infección, inflamación o combinaciones de estas.

65

En una realización de la presente invención, el API 24 es una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquier API utilizado para el tratamiento de un trastorno del esfínter anal. Los ejemplos de API que pueden usarse de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención incluyen, sin limitación, extracto de hierbas, polen de abeja, un relajante muscular, un anestésico local, un antibiótico, un agente antiinflamatorio, un donante de óxido nítrico, toxina botulínica, un agente muscarínico, un neuromodulador simpático, un antagonista del canal de calcio, un inhibidor de la fosfodiesterasa, un depurador de superóxido, un activador de la proteína quinasa dependiente de adenosín monofosfato cíclico, un activador del canal de calcio sensible a trifosfato de adenosina y mezclas de estos.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad farmacéuticamente efectiva" indica la dosis de un API o una composición que comprende el API que proporcionará el efecto terapéutico para el que está indicado el API.

Los ejemplos de extractos de hierbas adecuados para usar en el dispositivo de la presente invención incluyen, sin limitación, aloe vera, geranio silvestre (*Geranium maculatum*), bálsamo del Perú (*Myroxylon pereirae*), arándano (*Vaccinium myrtillus*), bioflavonoides, bistorta (*Polygonum bistorta*), bromelinas (*Ananas comosus*), bardana (*Arctium lappa*), escoba de carnicero (*Ruscus aculeatus*), camomila (*Anthemis nobilis*), geranio (*Geraniaceae*), castaño de Indias (*Aesculus hippocastanum*), añil basto (*Baptisia tinctoria*), árbol de las pagodas (*Sophora japonica*), roble (*Quercaceae*), bigaro (*Vinca major*, *Vinca minor*), hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), raíz de la piedra (*Collinsonia canadensis*), verbena (*Verbena officinalis*), hamamelis (*Hamamelis virginiana*), yerba santa (*Eriodictyon glutinosum*) así como extractos de plantas no enumeradas, que incluyen tanino y ácido gálico.

Los ejemplos de relajantes musculares adecuados para usar en el dispositivo de la presente invención incluyen, sin limitación, magnesio y sus sales, ciclobenzaprina, baclofeno, Ketocam, metocarbamol y carisoprodo.

Los ejemplos de anestésicos locales adecuados para su uso en el dispositivo de la presente invención incluyen, sin limitación, mepircaína, proparacaína, prilocaína, ropivacaína, benzocaína, bupivacaína, picrato de butambeno, clorprocaína, cocaína, dibucaína, dimetisoquina, diclonina, etidocaína, hexilcaína, ketamina, lidocaína, mepivacaína, pramoxina, procaína, tetracaína, salicilatos y derivados, ésteres, sales y mezclas de estos.

Los ejemplos de agentes antiinflamatorios adecuados para usar en el dispositivo de la presente invención incluyen, sin limitación, un agente antiinflamatorio no esteroideo (como piroxicam, isoxicam, tenoxicam, sudoxicam, CP-14.304, aspirina, Disalcid, benorilato, Trilisate, Safapryn, Solprin, diflunisal, fendosal, diclofenaco, fenclofenaco, indometacina, sulindaco, tolmetina, isoxepac, furofenaco, tiopinaoc, cidometacina, acemetacina, fentiazacp, zomepirac, clindanaco, oxepinaco, felbinaco, ketorolaco, ácido mefenámico, meclofenámico, flufenámico, niflúmico, tolfenámico, ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno, fembufeno, indoprofeno, pirprofeno, carprofeno, oxaprocina, pranoprofeno, miroprofeno, tioxaprofeno, suprofeno, alminoprofeno, fenilbutazona, oxifenbutazona, fepazona, azapropazona, trimetazona y sus mezclas); o un agente antiinflamatorio esteroideo (como la hidrocortisona, hidroxiltriamicinolona, alfa-metil dexametasona, fosfato de dexametasona, dipropionatos de beclometasona, valerato de clobetasol, desónido, desoximetasona, acetato de desoxicorticosterona, dexametasona, diclorisona, diacetato de diflorasona, valerato de diflucortolona, fluadrenolona, acetónido de flucolorolona, fludrocortisona, pivalato de flumetasona, acetónido de fluosinolona, fluocinonida, butilésteres de flucortina, fluocortolona, acetato de fluprednido (fluprednido), flurandrenolona, halcinonida, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, metilprednisolona, acetónido de triamicinolona, cortisona, cortodoxona, flucetonida, fludrocortisona, diacetato de difluorona, fluradrenolona, fludrocortisona, diacetato de difluorona, acetónido de fluradrenolona, medrisona, aminafel, aminafida, betametasona, cloroprednisona, acetato de cloroprednisona, clocortolona, clescínolona, diclorisona, difluprednato, flucolorónido, flunisolida, fluorometolona, fluperolona, fluprednisolona, valerato de hidrocortisona, ciclopentilpropionato de hidrocortisona, hidrocortamato, meprednisona, parametasona, prednisolona, prednisona, dipropionato de beclometasona, triamicinolona y sus mezclas).

Los ejemplos de antibióticos adecuados incluyen clorhidrato de amfanadina, sulfato de amfanadina, amikacina, sulfato de amikacina, aminoglucósidos, amoxicilina, ampicilina, ansamicinas, bacitracina, betalactámicos, candidina, capreomicina, carbenicilina, cefalexina, cefaloridina, cefalotina, cefazolina, cefapirina, cefradina, cefaloglicina, cloranfenicoles, clorhexidina, gluconato de clorhexidina, clorhidrato de clorhexidina, cloroxina, clorquinaldol, clortetraciclina, clorhidrato de clortetraciclina, ciprofloxacina, circulina, clindamicina, clorhidrato de clindamicina, clotrimazol, cloxacilina, desmeclociclina, diclosxacilina, diodo hidroxicina, doxiciclina, etambutol, clorhidrato de etambutol, eritromicina, estolato de eritromicina, estearato de eritromicina, farnesol, floxacilina, gentamicina, sulfato de gentamicina, gramicidina, griseofulvina, haloprogina, haloquinol, hexaclorofeno, iminocilina, yodoclorhidroxiquina, kanamicina, sulfato de kanamicina, lincomicina, lineomicina, clorhidrato de lineomicina, macrólidos, meclociclina, metaciclina, clorhidrato de metaciclina, metenamina, hipurato de metenamina, mandelato de metenamina, metilicina, metronidazol, miconazol, clorhidrato de miconazol, minociclina, clorhidrato de minociclina, mupirocina, nafcilina, neomicina, sulfato de neomicina, netilmicina, sulfato de netilmicina, nitrofurazona, norfloxacina, nistatina, piroctona olamina, oleandomicina, orcefalospirinas, oxacilina, oxitetraciclina, clorhidrato de oxitetraciclina, paraclorometaxileno, paromomicina, sulfato de paromomicina, penicilinas, penicilina G, penicilina V, pentamidina, clorhidrato de pentamidina, feneticilina, polimixinas, quinolonas, sulfato de estreptomycin, tetraciclina, tobramicina, tolnaftato, triclosán, trifampina, rifamicina, rolitetraciclina, espectinomycin, espiramicina, estreptomycin, sulfonamida, tetraciclina, tetraciclina, tobramicina, sulfato de tobramicina, triclocarbone, triclosán, trimetoprim-sulfametoxazol, tilosina, vancomicina, tirotricina y derivados, ésteres, sales y mezclas de estos.

Ejemplos no limitativos de donantes de óxido nítrico incluyen nitroglicerina, trinitrato de glicerilo, dinitrato de isorbida, mononitrato de isorbida, L-arginina, amilnitrato y sus mezclas.

5 Los ejemplos de neuromoduladores simpáticos adecuados incluyen, sin limitación, agonistas adrenérgicos del receptor β , como el albuterol, bitolterol, formoterol, salbutamol, metaproterenol, terbutalina, fenterenol, salmefamol, carbuterol, seterolol, quinprenalina, nilidrina y oxifedrina; y antagonistas adrenérgicos α , como la indoramina, prazosina, terazosina, doxazosina y sus mezclas.

10 Ejemplos no limitantes de antagonistas de los canales de calcio incluyen diltiacen, nifedipina, nicardipina, verapamilo, nimodipina, lercanidipina, felodipina, nisolidipina, anlodipina, bepridil y sus mezclas.

Los ejemplos de inhibidores de fosfodiesterasa adecuados incluyen teofilina, ibudilast, pentoxifilina, papaverina, dipiramidol, amrinona, sildenafil, tadalafil, vardenafilo y milrinona.

15 Ejemplos de agentes muscarínicos adecuados incluyen betanecol, oxotremorina, arecolina, pilocarpina y metacolina y RS-86.

20 De acuerdo con la realización de la presente invención descrita anteriormente, el API, opcional y preferiblemente, forma parte de una composición farmacéutica. La composición farmacéutica comprende, además del API, un vehículo farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente puede comprender además uno o más componentes seleccionados de agentes aglutinantes, estabilizantes, diluyentes, excipientes, aditivos osmóticos, tensioactivos, saborizantes y odorantes. Además, opcionalmente, la composición puede comprender al menos un API adicional.

25 Como se usa en el presente documento, una "composición farmacéutica" se refiere a una preparación de uno o más principios activos, incluyendo aquellos que se describen explícitamente en este documento, compuestos o sales fisiológicamente aceptables de estos, con otros componentes químicos, como otros API, vehículos y excipientes fisiológicamente adecuados.

30 Como se utiliza en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por un organismo regulador, p.ej., del gobierno federal o estatal de los Estados Unidos o que figure en la farmacopea de EE. UU., o que figure en otra farmacopea reconocida para su uso en animales y, más particularmente, en humanos. En el presente documento, las expresiones "vehículo fisiológicamente adecuado" y "vehículo farmacéuticamente aceptable" se usan indistintamente y se refieren a un vehículo o diluyente aprobado que no produce irritación significativa en un organismo y no anula la actividad biológica y las propiedades del conjugado administrado.

35 Como se utiliza en el presente documento, el término "vehículo" se refiere a un diluyente, aditivo, excipiente o vehículo con el que se administra el medicamento.

40 Aquí, el término "excipiente" se refiere a una sustancia inerte añadida a una composición farmacéutica para facilitar aún más los procesos y la administración de los principios activos.

45 Las composiciones farmacéuticas usadas junto con la presente invención pueden fabricarse mediante procesos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante procesos de mezcla, disolución o emulsión convencionales.

Los vehículos farmacéuticos adecuados en el contexto de la presente invención pueden ser líquidos, preferiblemente estériles, como agua y aceites, incluidos los procedentes del petróleo o de origen animal, vegetal o sintético, como el aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares.

50 Las técnicas para la formulación y administración de los principios activos se pueden encontrar en "*Remington's Pharmaceutical Sciences*", Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania, última edición.

55 Los dispositivos de la presente invención si se desea, pueden presentarse en una caja, como en un kit aprobado por la FDA, que puede contener uno o más dispositivos individuales que contienen el principio activo. La caja puede comprender, por ejemplo, una lámina de metal o plástico, como un conjunto de blíster. La caja puede ir acompañada de instrucciones de administración. La caja también puede ir acompañada de un aviso asociado con el recipiente en una forma prescrita por un organismo gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, cuyo aviso refleja la aprobación por parte del organismo de la forma de las composiciones o de la administración humana o veterinaria. Dicho aviso, por ejemplo, puede presentar un etiquetado aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (FDA) para la prescripción de API o de un prospecto del producto aprobado. Los dispositivos que incluyen API, como se describe en este documento, pueden colocarse en un embalaje apropiado y/o etiquetarse para el tratamiento de una afección indicada, como se detalla en el presente documento.

65 Se aprecia que ciertas características de la invención que, por motivos de claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse combinadas en una única realización. Por el contrario,

diversas características de la invención que, por motivos de brevedad, se describen en el contexto de una sola realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier combinación secundaria adecuada.

Bibliografía

- 5
Bhardwaj, R., et al. Gut 46(6):861-868 (2000).
Briel, J.W., et al. Int. J. Colorectal. Dis. 15(4):253-254 (2000).
Carapeti, E.A., et al. Gut 44(5):727-730 (1999).
Carapeti, E.A., et al. Dis. Colon Rectum 43(10):1359-1362 (2000).
10 Cook, T.A., et al. Aliment. Pharmacol. Ther. 15:887-898 (2001).
Gorfine, S.R. Dis. Colon Rectum. 38(5):453-456 (1995).
Griffin, N., et al. Colorectal Dis. 4(6):430-435 (2002).
Gui, D., et al. Lancet 344: 1127-1128 (1994).
Guillemot, F., et al. Dis. Colon Rectum 36(4):372-376 (1993).
15 Jensen, S.L., et al. BMJ. 292: 1167-1169 (1986).
Jost, W.H. Dis. Colon Rectum 40: 1029-1032 (1997).
Loder, P.B., et al. Br. J. Surg. 81(9):1386-1389 (1994).
MacKay, D. Altern. Med. Rev. 6(2):126-140 (2001).
20 Schouten, W.R, et al. Gut 39(3):465-9 (1996).

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de administración de fármacos insertable por el recto (40) para la administración localizada de fármacos en el esfínter anal de un sujeto, que comprende:
- 5 una cubierta (22) dimensionada para insertarla por el recto y que contiene un principio activo (24), siendo dicha cubierta (22) impermeable a dicho principio activo (24), en donde una porción inferior (26) de dicha cubierta (22) está configurada con una abertura (29) de un tamaño que permite la liberación de dicho principio activo (24) desde dicha cubierta (22) a través de dicha abertura (29), siendo adecuado dicho principio para tratar el conducto anal; en donde
- 10 dicha cubierta (22) está configurada para ser plegable a medida que se libera dicho principio activo (24), en donde dicho principio activo (24) forma una parte de una composición farmacéutica, comprendiendo además dicha composición farmacéutica un vehículo farmacéuticamente aceptable, que es un líquido a temperatura ambiente, en donde la porción inferior (26) de la cubierta (22) comprende una mecha (42), que tiene un extremo superior (46) en contacto con el vehículo, y un extremo inferior (48), que sobresale de la porción inferior (26) de la cubierta (22).
- 15 2. El dispositivo (40) según la reivindicación 1, en donde dicho vehículo tiene un punto de fusión en el intervalo de aproximadamente 23 °C hasta aproximadamente 37,5 °C, de modo que dicho soporte se convierta en un líquido tras la inserción de dicho dispositivo (20) en el recto.
- 20 3. El dispositivo (40) según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde dicha abertura se coloca proximal al esfínter anal.
4. El dispositivo (40) según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicha superficie inferior de dicha cubierta (26) comprende además un cierre desmontable (28).
- 25 5. El dispositivo (40) según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende además un sistema de control de liberación (30) dentro de dicha cubierta (22) para controlar la administración de dicho principio activo (24) en dicha porción inferior (26) de dicha cubierta (22).
- 30 6. El dispositivo (40) según la reivindicación 5, en donde dicho sistema de control de liberación (30) comprende un compartimento de depósito para contener dicho vehículo, teniendo dicho compartimento de depósito una salida (32), de manera que dicha salida (32) controla dicha administración de dicho principio activo (24) hacia dicha porción inferior (26) de dicha cubierta (22).
- 35 7. El dispositivo (40) según la reivindicación 5, en donde dicho sistema de control de liberación (30) comprende una formulación de liberación controlada que comprende al menos un excipiente de control de liberación.
8. El dispositivo (40) según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde dicho vehículo comprende, además, al menos, un principio activo adicional (24).
- 40 9. El dispositivo (40) según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde dicho principio activo (24) se selecciona del grupo que consiste en un extracto de hierbas, polen de abeja, un relajante muscular, un anestésico local, un antibiótico, un agente antiinflamatorio, un donante de óxido nítrico, toxina botulínica, un agente muscarínico, un neuromodulador simpático, un antagonista del canal de calcio, un inhibidor de la fosfodiesterasa, un depurador de superóxido, un activador de la proteína quinasa dependiente de adenosín monofosfato cíclico, un activador del canal de calcio sensible a trifosfato de adenosina y mezclas de estos.
- 45 10. El dispositivo (40) según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde dicha cubierta (22) se realiza como un único compartimento.
- 50 11. El dispositivo (40) según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde dicha cubierta (22) tiene una punta redondeada (27) en un extremo para minimizar la incomodidad del sujeto durante la inserción de dicho dispositivo en un recto y dicha abertura (29) se encuentra en un extremo opuesto de dicha cubierta (22) para la liberación de dicho principio activo (24) muy cerca del conducto anal.

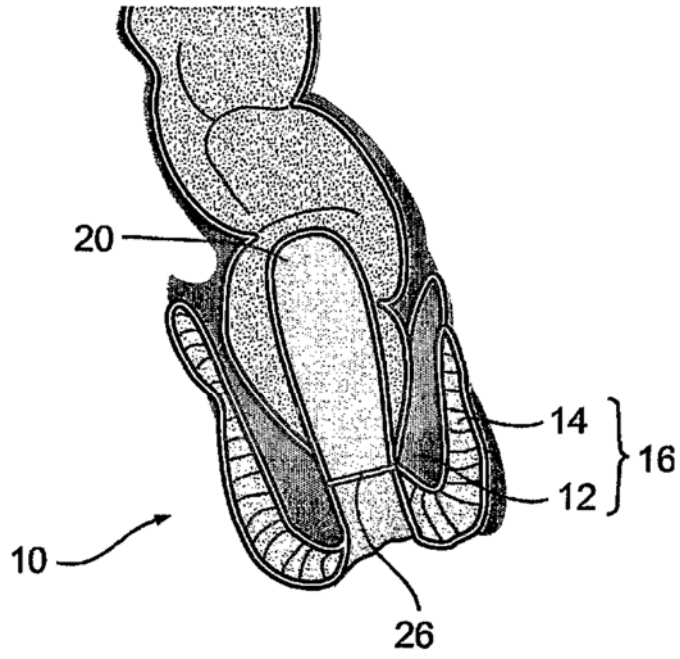


Fig. 1

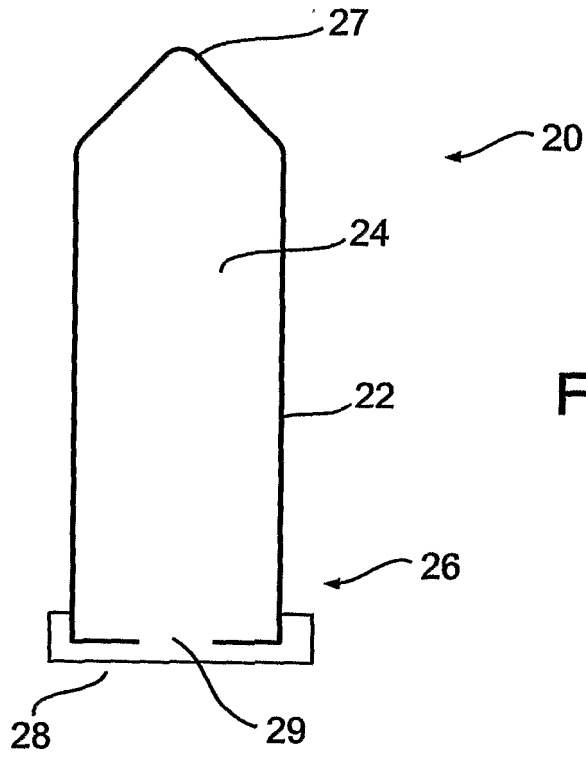


Fig. 2a

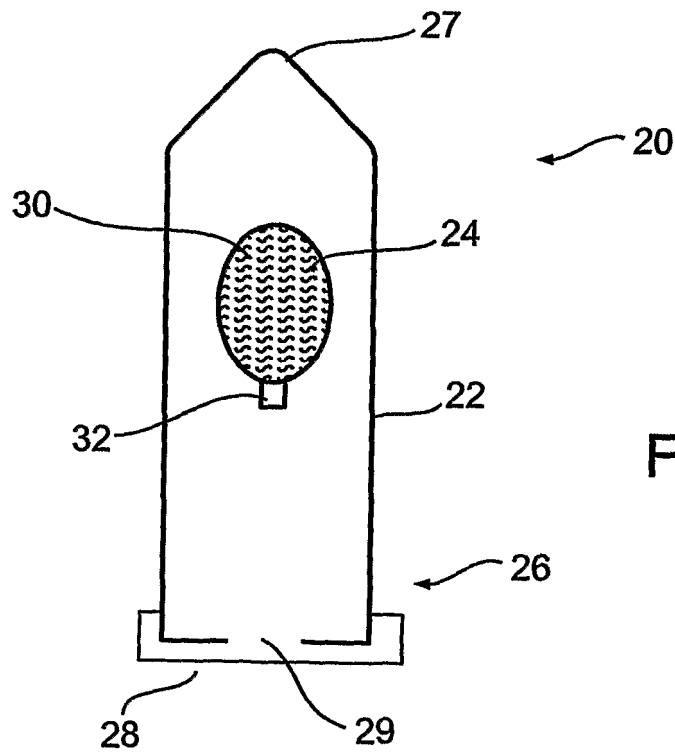


Fig. 2b

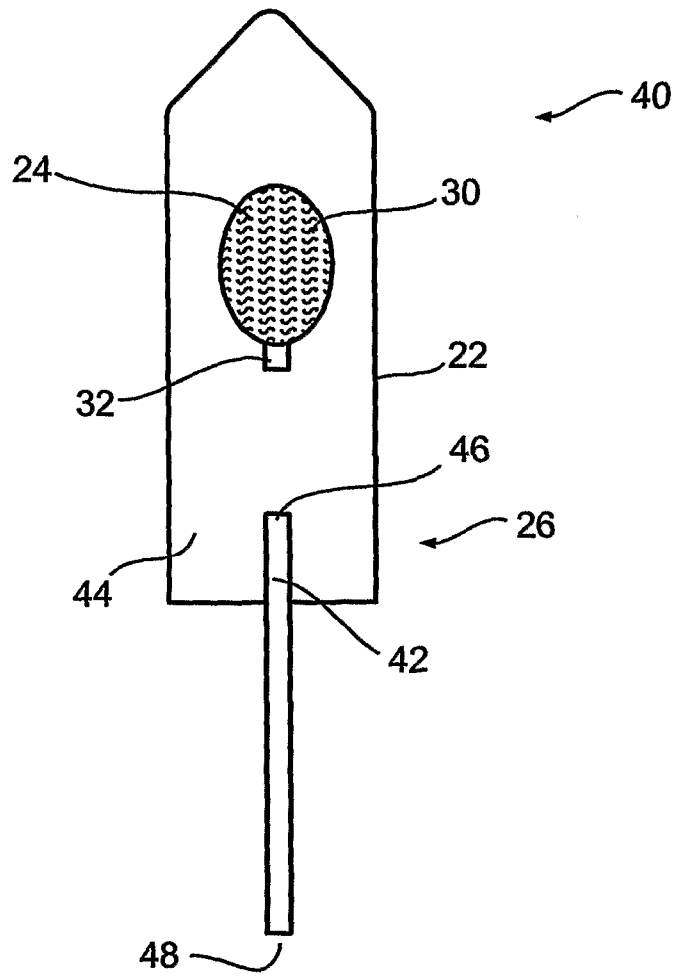


Fig. 3

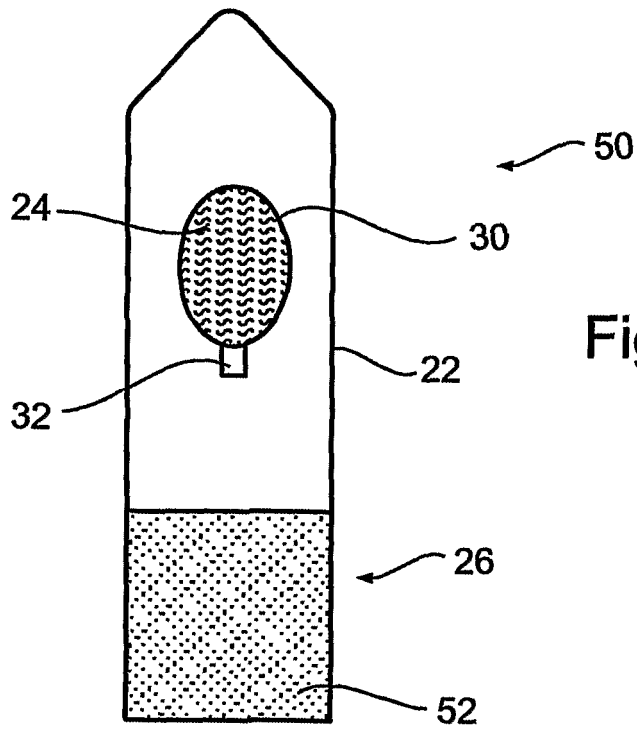


Fig. 4a

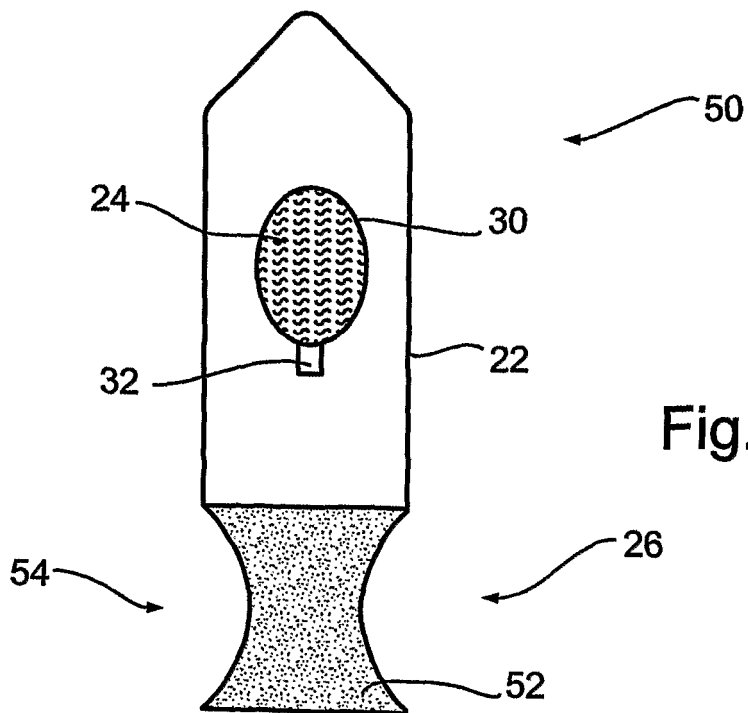


Fig. 4b

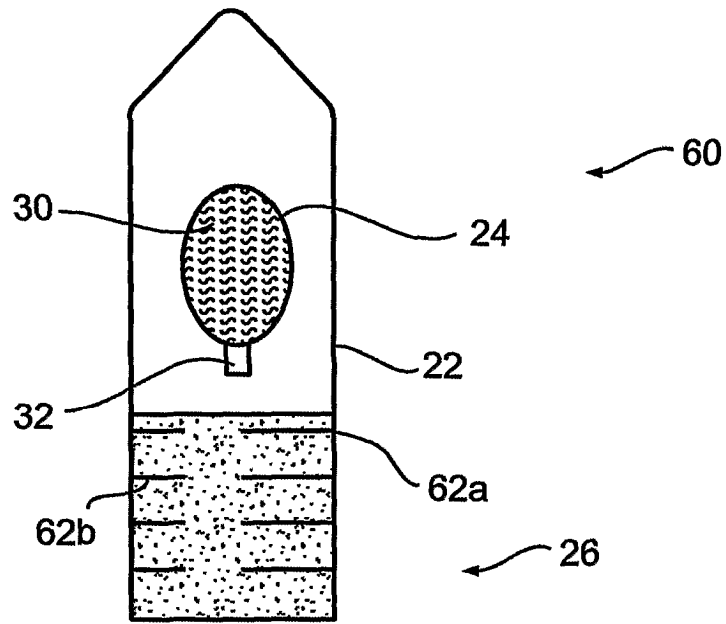


Fig. 5