



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 260 160**

51 Int. Cl.:
A61K 31/137 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA LIMITADA

T7

- 96 Número de solicitud europea: **01270327 .8**
96 Fecha de presentación : **17.12.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1347753**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.10.2003**

54 Título: **Composición tópica y procedimiento para tratar la incontinencia urinaria de esfuerzo.**

30 Prioridad: **15.12.2000 GB 0030580**

45 Fecha de publicación de la mención y de la traducción de patente europea: **01.11.2006**

45 Fecha de la publicación de la mención de la patente europea limitada BOPI: **31.03.2010**

45 Fecha de publicación de la traducción de patente europea limitada: **31.03.2010**

73 Titular/es: **Plethora Solutions Limited**
Oxfordshire OX18 4UH, GB

72 Inventor/es: **Wyllie, Michael, G. y**
Leaker, Brian

74 Agente: **González Palmero, Fe**

ES 2 260 160 T7

DESCRIPCIÓN

Composición tópica y procedimiento para tratar la incontinencia urinaria de esfuerzo.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para tratar la incontinencia urinaria de es fuerzo.

La incontinencia urinaria es la pérdida involuntaria de orina objetivamente demostrable, y la enfermedad presenta un problema tanto social como higiénico a los afectados. "Incontinencia de esfuerzo" es el término usado para describir la enfermedad por la que la pérdida involuntaria de orina ocurre durante un esfuerzo físico. La incontinencia de esfuer-

zo afecta hasta al 10% de la población adulta de mujeres. La incidencia aumenta sustancialmente después del parto. Convencionalmente, el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo ha incluido la modificación del estilo de vida o la cirugía. El primer tratamiento incluye la reducción de peso, reducción o eliminación del hábito de fumar y reducción de la ingestión de alimentos, especialmente fluidos. También son posibles varios procedimientos quirúrgicos, si los síntomas son bastante graves. El uso de fármacos no está extendido, y los pacientes a menudo deben recurrir al uso de compresas para la incontinencia y pañales para adultos.

Muchos factores parecen estar implicados en la patogénesis de la incontinencia urinaria de esfuerzo, entre ellos el soporte uretral, la función del cuello de la vejiga y el tono y función del músculo uretral. Las mujeres con incontinencia de esfuerzo tienen presiones uretrales inferiores en reposo que los controles sobre individuos de edades correspondientes que no padecen síntomas. Es lógico entonces que un aumento en la presión uretral debería aliviar la enfermedad.

Hay pruebas farmacológicas amplias de que una parte sustancial del tono uretral y por tanto de la presión uretral está mediada por la estimulación de receptores alfa 1 adrenérgicos (Andersson (1993) *Pharmacol Rev* 45; 253-308). La terapia con fármacos ha estado dirigida a aumentar el tono en el músculo uretral imitando la acción del neurotransmisor natural, la noradrenalina, en los receptores alfa 1 adrenérgicos. Hay datos clínicos sobre varios de estos imitadores de noradrenalina o agonistas de receptores alfa 1 adrenérgicos que incluyen la efedrina y norefedrina (Andersson (1988) *Drugs* 35; 477-494; Wein (1995) *Urol Clin N Am* 22; 557-577) e incluso la fenilefrina (Schreiter y col. (1976) *Urol Int* 31; 13-18). Sin embargo, aunque estos agentes pueden producir beneficios modestos, su uso clínico está limitado por marcados aumentos en la presión sanguínea (Thomas y col. (1991) *Br J Clin Pharmacol* 32: 705-711) y efectos secundarios cardiovasculares como mareos, dolores de cabeza y temblores (Andersson (1999) *Int Consultation in Incontinence*, Plymbridge Distributors ed Abrams, Khoury and Wein: 449-486). Aunque se han hecho intentos de sintetizar agonistas de receptores alfa adrenérgicos mejorados, no se ha afirmado el uso de esta clase de agente para el manejo de la incontinencia urinaria de esfuerzo. Tampoco ha sido posible encontrar dosis de fármacos que puedan discriminar entre los efectos cardiovasculares no deseados y el efecto beneficioso en la uretra.

La fenilefrina es un ejemplo de un agonista de receptor alfa adrenérgico. Sin embargo, no es adecuada para el tratamiento oral de la incontinencia de esfuerzo. La fenilefrina también ha demostrado producir elevaciones sustanciales en la presión sanguínea y tiene una biodisponibilidad oral baja y una duración de acción corta que la haría inútil como terapia oral potencial (Thomas y col. (1991) *Br J Clin Pharmacol* 32: 705-7). La fenilefrina, sin embargo, se usa clínicamente como agente tópico para el tratamiento de ciertas enfermedades oftalmológicas o como agente anestésico tópico (Hoffman y Lefkowitz (1996) en Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (novena edición), McGraw-Hill ed por Hardman y col.: 199-248) o como agente tópico para el tratamiento de la incontinencia forzada (documento WO-A-98/27971).

El uso tópico de receptor alfa adrenérgico para los agonistas para el tratamiento de la incontinencia urinaria se conoce por el documento WO 98/11888. Sin embargo, hasta la fecha, no se ha desvelado el uso tópico de fenilefrina para el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo.

Un objeto de la presente invención es considerar la aplicación tópica del agonista de receptor alfa 1 adrenérgico, la fenilefrina, a pacientes que padecen síntomas de incontinencia urinaria de esfuerzo. La administración de esta manera producirá una mejora considerable en el perfil riesgo-beneficio de estos agentes activos. Se prevé que este camino obtendrá aprobación reglamentaria como medicamento de uso solo bajo receta.

La presente invención por lo tanto proporciona una composición para tratar la incontinencia urinaria de esfuerzo, dicha composición comprende el agonista de receptor alfa adrenérgico fenilefrina y un esferoide con actividad estrogénica como ingrediente activo, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición se formula para la aplicación tópica para el tejido vaginal.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso del agonista de receptor alfa 1 adrenérgico fenilefrina en la fabricación de un medicamento para tratar la incontinencia urinaria de esfuerzo mediante aplicación tópica al tejido vaginal o periuretral.

Así, según la presente invención, la incontinencia urinaria de esfuerzo se tratará por administración localizada al tejido vaginal de composiciones que contienen el agonista de receptor alfa 1 adrenérgico, fenilefrina. De esta manera se superarán los obstáculos principales para el uso clínico de rutina de la fenilefrina en el tratamiento de la incontinencia de esfuerzo, como la elevación de la presión sanguínea y la corta duración de la acción.

Como se usa en el presente documento, “incontinencia de esfuerzo” incluye todos los tipos de incontinencia urinaria que surgen exclusivamente, o parcialmente, del esfuerzo o provocación físicos. Clínicamente, esto incluye síntomas ligeros, moderados y fuertes que surgen de una incontinencia de esfuerzo pura o una incontinencia secundaria o mixta (de esfuerzo/urgencia), sin importar el procedimiento de diagnóstico. En especial la invención será beneficiosa para mujeres que no pueden, o no quieren, someterse a cirugía y/o que no quieren usar compresas para la incontinencia o pañales de adultos.

Se prefiere que la incontinencia urinaria de esfuerzo se trate mediante aplicación localizada o tópica de la composición farmacéutica dentro, encima o alrededor del área de la vagina y/o mucosa de la vagina, cerca de la uretra. Un procedimiento para dicha administración tópica se describe por Hilton y Stanton 1993 (Br J Obstet Gynecol 90; 940-944). En todos los casos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable estará presente junto con la porción activa.

Las composiciones farmacéuticas para la administración tópica pueden formularse como cremas, ungüentos, suspensiones, lociones, polvos, geles, soluciones, pastas, matrices o depósitos de liberación controlada o lenta, rociadores, espumas, aceites o dispositivos de liberación de fármacos.

Las composiciones tópicas pueden comprender agentes emulsionantes, conservantes, estabilizantes y reguladores de pH y antioxidantes. Las composiciones también comprenden preferentemente esferoides con actividad estrogénica.

Los expertos en la materia conocen procedimientos de preparación de varias composiciones farmacéuticas con una cantidad determinada de ingrediente activo, o les resultarán evidentes a la luz de esta descripción. Para ver ejemplos de los procedimientos de preparación de composiciones farmacéuticas véase Remington's Pharmaceuticals Sciences, Mack Publishing Company, Easter PA, 15 edición (1975).

La dosificación exacta de fenilefrina en la composición administrada dependerá del individuo que se está tratando, la gravedad de la incontinencia de esfuerzo tratada, la edad, peso y estado médico del paciente tratado y finalmente del juicio del médico que prescribe el tratamiento. Así, por la variación y variabilidad de la condición de un paciente a otro y día a día, las dosificaciones dadas abajo son solo guías, y el médico puede ajustar la dosis de fenilefrina para lograr la respuesta considerada adecuada para el paciente.

En general para un paciente de 70 kg con incontinencia urinaria de esfuerzo moderada, la dosis de agonista de receptor alfa adrenérgico (como fenilefrina) sería de entre 20 mg y 2000 mg por día, preferentemente entre 50 mg y 200 mg por día.

El porcentaje de ingrediente activo (preferentemente fenilefrina) en la composición es preferentemente de al menos 5% p/p, más preferentemente al menos 10% p/p, y ventajosamente hasta 50% p/p de la composición total. Las composiciones de ejemplo pueden contener de 15% a 25% p/p de fenilefrina, por ejemplo 20% p/p fenilefrina. La dosificación de fenilefrina será de al menos 20 mg por 0,5 ml de la composición, más preferentemente de al menos 50 mg por 0,5 ml y ventajosamente de hasta 200 mg por 0,5 ml. La aplicación tópica de la composición debería hacerse entre 1 y 6 veces diariamente, por ejemplo 3 veces por día, o en frecuencias que proporcionen alivio suficiente de los síntomas de la incontinencia urinaria de esfuerzo.

La composición, además de fenilefrina, puede comprender agentes que potencien la penetración de la membrana tisular, especialmente sulfóxidos, como el dimetilsulfóxido (DMSO), preferentemente entre 25 a 50% p/p. Alternativas adecuadas son las amidas (DMA, DMF), pirrolidinas, solventes orgánicos y tioglicolato de calcio y derivados de ácido poliacrílico. Varios de los constituyentes actuarían para facilitar la penetración mediante acciones como agentes hidratantes del tejido y/o emulsionantes. Pueden estar presentes otros agentes, especialmente el propilen glicol, para suavizar la piel. La composición final tendrá un pH ligeramente ácido, preferentemente entre 3,5 y 4,5.

La presente invención se describirá adicionalmente con referencia a los ejemplos y figuras no restrictivos de la invención, en los cuales:

La figura 1 representa la presión uretral promedio en el tiempo y la presión arterial media en el tiempo para un primer paciente. ■ = periodo 1, placebo; □ = periodo 2, fenilefrina; ● = periodo 1, placebo; ○ = periodo 2, fenilefrina.

La figura 2 representa la presión uretral promedio en el tiempo y la presión arterial media en el tiempo para un segundo paciente. ■ = periodo 1, placebo; □ = periodo 2, fenilefrina; ● = periodo 1, placebo; ○ = periodo 2, fenilefrina.

Ejemplo

La invención se ha evaluado en un estudio de doble ciego, aleatorizado, cruzado en 2 sentidos en pacientes femeninos con una historia documentada de incontinencia de esfuerzo. Cada paciente se expuso tanto al placebo como al fármaco activo durante el transcurso del estudio.

Cada paciente recibió una única dosis de gel tópico de fenilefrina (20% p/p en un volumen de 0,5 ml) o un placebo según el programa de aleatorización. El gel se aplicó al área periuretral; dentro, encima o alrededor del área de la vagina

y/o mucosa vaginal, cerca de la uretra. Durante hasta 5 horas tras la dosificación, la presión uretral se midió usando el sistema de medición ambulatoria normal Lectromed/Galetec MPR/2. La presión sanguínea en posición supina o erecta y el pulso se midieron del mismo modo usando metodología normal con un esfigmomanómetro semiautomático Dinamap.

Los resultados obtenidos de dos pacientes típicos (figuras 1 y 2) muestran que la aplicación tópica de fenilefrina (0,5 ml, 20% p/p), en contraste con el placebo, produce aumentos marcados y sostenidos de la presión intrauretral. En contraste con los cambios bien documentados en la presión sanguínea observados tras la administración sistémica, la fenilefrina tópica no produjo cambios clínicamente importantes en la presión sanguínea diastólica o sistólica o en el pulso.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para tratar la incontinencia urinaria de esfuerzo mediante la aplicación tópica al tejido vaginal o periuretral, comprendiendo dicha composición un agonista de receptor alfa adrenérgico, un esferoide con actividad estrogénica y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable en el que el agonista de receptor adrenérgico es fenilefrina.

2. Una composición como se reivindica en la reivindicación 1 en la forma de una crema, ungüento, suspensión, loción, polvo, gel, solución, pasta, rociador, espuma, aceite, matriz o depósito de liberación controlada o lenta, o un dispositivo de liberación de fármacos.

3. Una composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, que comprende al menos 5% p/p de fenilefrina.

4. El uso de una composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la fabricación de un medicamento para tratar la incontinencia urinaria de esfuerzo mediante aplicación tópica al tejido vaginal o periuretral.

5. El uso de fenilefrina en la fabricación de un medicamento para tratar la incontinencia urinaria de esfuerzo mediante aplicación tópica al tejido vaginal o periuretral.

6. El uso como se reivindica en la reivindicación 5 en el que dicho medicamento tiene forma de crema, ungüento, suspensión, loción, polvo, gel, solución, pasta, rociador, espuma, aceite, matriz o depósito de liberación controlada o lenta, o un dispositivo de liberación de fármacos.

7. El uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 5 y 6 en el que el medicamento comprende al menos 5% p/p de fenilefrina.

PACIENTE 1

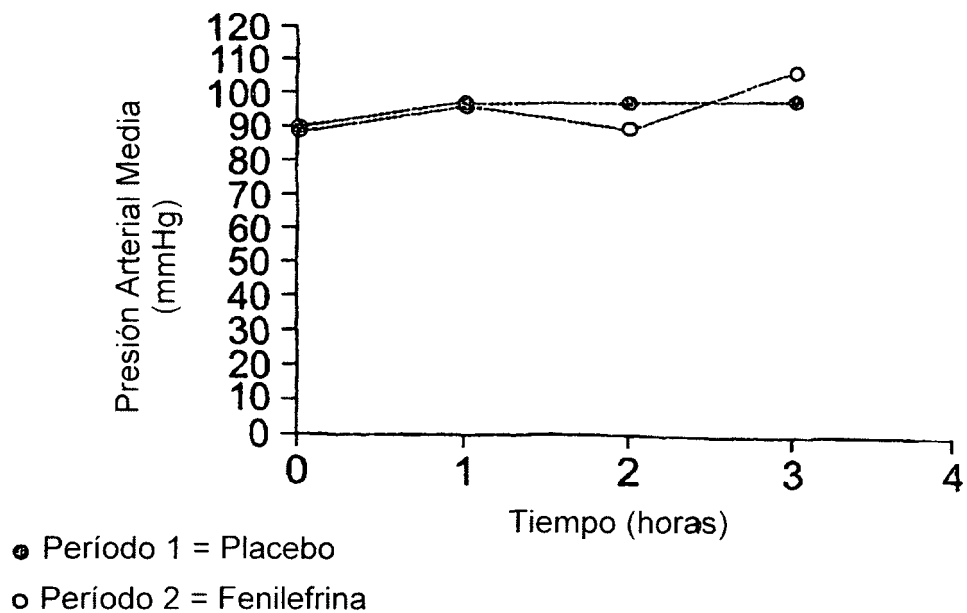
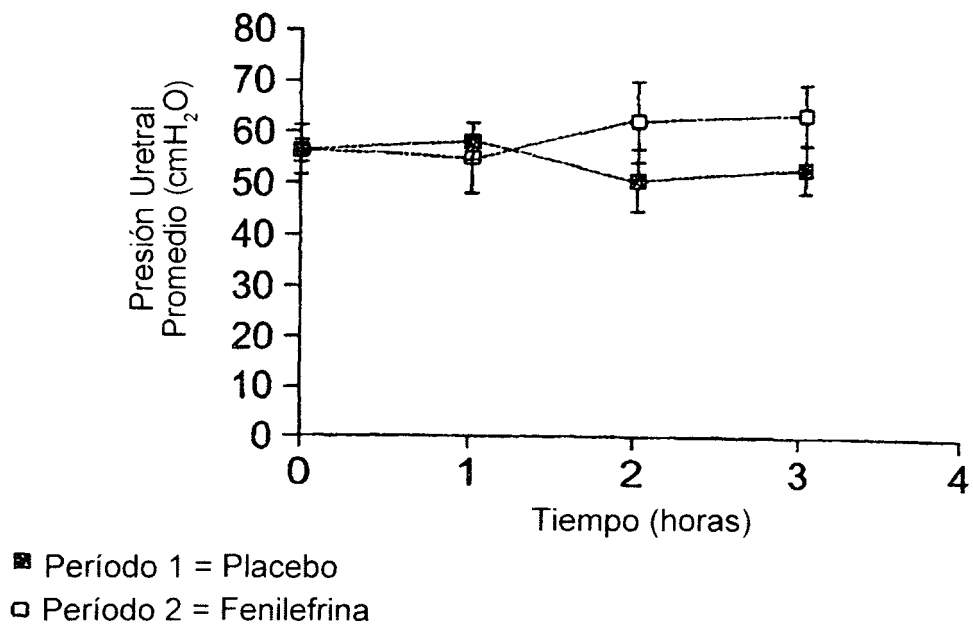


Fig. 1

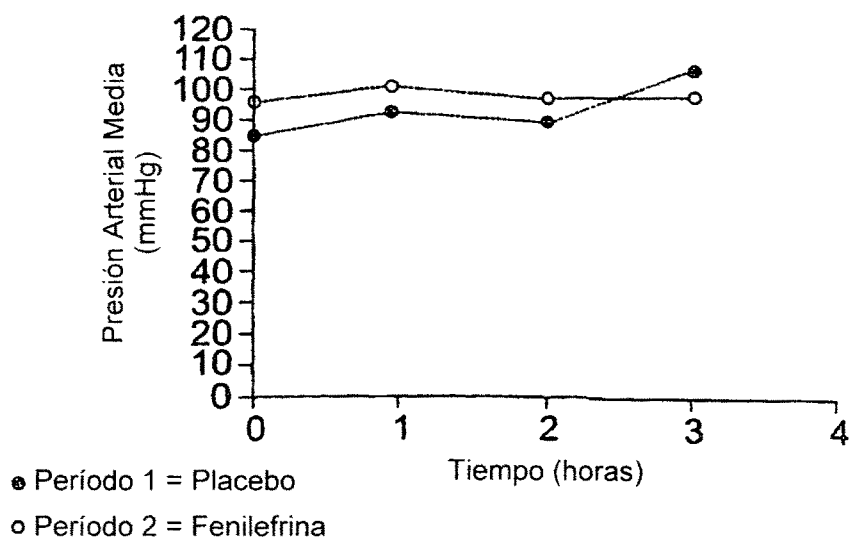
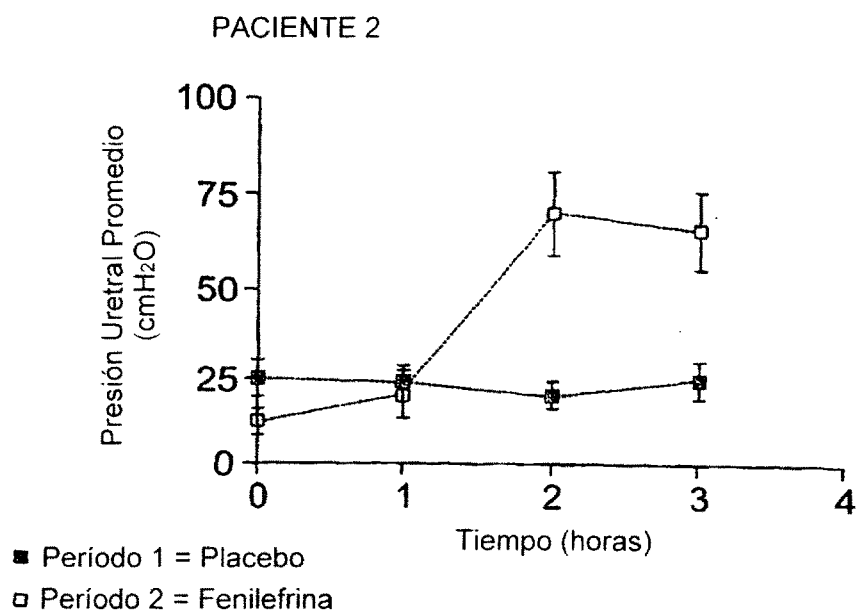


Fig. 2