



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 695 35 607 T2 2008.07.10**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 051 972 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **695 35 607.0**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 202 372.9**

(96) Europäischer Anmeldetag: **10.04.1995**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **15.11.2000**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **03.10.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **10.07.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/21 (2006.01)**

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

250555 27.05.1994 US

371088 10.01.1995 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU,
MC, NL, PT, SE**

(73) Patentinhaber:

Strakan International Ltd., Galashiels, GB

(72) Erfinder:

Gorfine, Stephen R, New York City NY 10029, US

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(54) Bezeichnung: **Zusammensetzung enthaltend Stickstoffoxid-donatoren und Methode zur Behandlung analer Krankheiten**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0001] Diese Erfindung betrifft die Behandlung von Schmerzen die mit Analfissuren verbunden sind, durch örtliche Anwendung der Zusammensetzung.

[0002] Im allgemeinen sind Analfissur (Fissure-in-ano), Analgeschwür, akute Hämorrhoidalerkrankung und Levatorkrampf (Proctalgia fugax) häufige, benigne Beschwerden des Analkanals, die Menschen aller Altersklassen, Rassen und Geschlechter befallen. Jedoch können diese Beschwerden problematisch zu behandeln und unbequem, falls nicht schmerzhaft zu ertragen sein. Eine Analfissur oder ein Analgeschwür ist ein Riß oder Geschwür der Schleimhaut oder des Auskleidungsgewebes des distalen Analkanals. Ein(e) Analfissur/geschwür kann mit anderen systemischen oder örtlich begrenzten Erkrankungen verbunden sein, aber liegt häufiger als isolierter Befund vor. Die typische, idiopathische Fissur oder das Geschwür ist auf die Analschleimhaut beschränkt und liegt normalerweise in der hinteren Medianlinie, distal zur Anokutanlinie. Die Person mit einer Analfissur oder einem Geschwür erfährt häufig Schmerzen im Analbereich und Bluten, wobei die Schmerzen während und nach Darmentleerungen ausgeprägter sind.

[0003] Die grundlegenden Ursachen dieser Erkrankungen im Analbereich sind schwer verständlich, aber alle dieser Beschwerden sind mit einem relativen oder absoluten Grad einer Hypertonie des Analschließmuskels verbunden. Im Fall der/des Analfissur/Geschwürs scheint die Anomalie ein bisher nicht identifiziertes Problem des inneren Analschließmuskels zu sein. Der innere Schließmuskel ist ein spezialisierter, unwillkürlicher Muskel, der aus der inneren kreisförmigen Muskelschicht des Rektums hervorkommt. Messungen des intraanal Drucks, die von an einer typischen Analfissur/geschwürerkrankung leidenden Personen erhalten wurden, zeigen eine übertriebene Druckreaktion auf die verschiedensten Reize. Der anormal hohe intraanale Druck wird durch den inneren Schließmuskel erzeugt und ist für das Nicht-Heilen der Fissur oder des Geschwürs und die verbundenen Schmerzen verantwortlich.

[0004] Verschiedene Therapien wurden ausgedacht, um diese Erkrankungen im Analbereich zu behandeln. Typischerweise schließt die nichtoperative Therapie Ballaststofflaxantien und Sitzbäder ein. Sitzbäder sind hilfreich, da sie eine Entspannung des Analschließmuskelsmechanismus auslösen. Siehe z. B. Shafik, "Role of warm-water bath in anorectal conditions: The 'thermosphincteric reflex' (Rolle des Warmwasserbades bei anorektalen Beschwerden: Der 'thermosphinkterische Reflex')", J.Clin. Gastroenterol., 16: 304-308, 1993.

[0005] Eine örtliche Therapie im Analbereich ist auch bei einem Versuch, die Heilung zu fördern, die Schmerzen zu lindern und die Schwellung und Entzündung zu verringern, verwendet worden. Viele Präparate sind ausprobiert worden, die diejenigen einschließen, die Lokalanästhetika, Corticosteroide, Adstringentien und andere Mittel enthalten. Jedoch ist für keines dieser Präparate überzeugend gezeigt worden, dass es die Heilungszeit verringert oder zuverlässig die verbundenen Schmerzen bessert.

[0006] In bestimmten Fällen kann ein chirurgischer Eingriff verwendet werden, um Erkrankungen im Analbereich zu behandeln. Einer medizinischen Therapie unzugängliche Fälle von einer/m Analfissur/geschwür oder Hämorrhoiden werden oft einer chirurgischen Behandlung übergeben. In Einklang mit der vorgeschlagenen Ätiologie der/s Analfissur/geschwürs ist das aktuelle chirurgische Standardverfahren dafür eine laterale innere Analsphinkterotomie. Bei diesem Verfahren wird der innere Analschließmuskel teilweise durchgeschnitten, wodurch der intraanale Druck verringert wird. Der verminderte Druck erlaubt der/dem Fissur/Geschwür zu heilen und lindert auch die damit verbundenen Schmerzen.

[0007] Vor kurzem ist eine dritte Komponente des autonomen Nervensystems, als enterisches Nervensystem (ENS) bekannt, beschrieben und aufgeklärt worden. Dieses neurale Netzwerk innerviert den Darm kontinuierlich von der Speiseröhre bis zum Anus. Es besteht aus enterischen Neuronen und den Fortsätzen der extrinsischen efferenten und afferenten Neuronen des traditionellen autonomen Systems. Dieses System steuert die motorische und sekretorische Funktion des Darms. Ein bemerkenswertes Merkmal des ENS ist die Vielfalt der chemischen Boten, die enterische Neuronen enthalten und freisetzen. Zusätzlich zu Acetylcholin und Norepinephrin sind verschiedene Peptid- und Nicht-Peptidstoffe identifiziert worden, die als Neurotransmitter im ENS zu fungieren scheinen. Man meinte, dass hemmende nicht-adrenerge nicht-cholinerge (NANC) Nerven in dieser Hinsicht bedeutend sind.

[0008] Noch kürzlicher ist Stickstoffmonoxid (NO) als hemmender Transmitter für Muskel identifiziert worden. Es ist gezeigt worden, dass NO den anorektalen hemmenden Reflex bei Tieren und Menschen vermittelt. Siehe z. B. Rattan et al., "Nitric Oxide pathway in rectoanal inhibitory reflex of opossum internal anal sphincter (Stickstoffmonoxidweg beim rektalen hemmenden Reflex des inneren Analschließmuskels des Opossums)", Gastroenterology, 103: 43-50, 1992; Chakder et al., "Release of nitric oxide by activation of nonadrenergic noncholinergic neurons of internal anal sphincter (Freigabe von Stickstoffmonoxid durch Aktivierung nicht-adrenerger nicht-cholinergischer Neuronen des inneren Analschließmuskels)" Am. J. Physiol., 264: G7-G12, 1993;

O'Kelley et al., "Nerve mediated relaxation of the internal anal sphincter: The role of nitric oxide (Nervenvermittelte Entspannung des inneren Analschließmuskels: Die Rolle von Stickstoffmonoxid)", *Gut*, 34: 689–693, 1993. Siehe auch Gillespie et al., "Influence of haemoglobin and erythrocytes on the effects of EDRF, a smooth muscle inhibitory factor, and nitric oxide on vascular and non-vascular smooth muscle (Einfluß von Hämoglobin und Erythrozyten auf die Wirkungen von EDRF, einem glatte Muskel hemmenden Faktor, und Stickstoffmonoxid auf glatte Gefäß- und NichtGefäßmuskel)", *Br. J. Pharmacol.*, 95: 1151–1156, 1988; Ignarro et al., "Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle (Bildung von Stickstoffmonoxid und cyclischem GMP nach Stimulierung durch ein elektrisches Feld verursachen Entspannung des glatten Corpus cavernosum-Muskels)", *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 170: 843–850, 1990; Bult et al., "Nitric oxide as an inhibitory non-adrenergic non-cholinergic neurotransmitter (Stickstoffmonoxid als hemmender nicht-adrenerger nicht-cholinerg Neurotransmitter)", *Nature*, 345: 346–347, 1990. Es ist vorgeschlagen worden, dass die NO-Bildung, die auf nicht-enzymatischer NO-Freisetzung aus verschiedenen organischen Nitraten, wie in Gegenwart von Cystein katalysiert, basiert, eine direkte oder indirekte Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase verursacht, was schließlich zur Entspannung des glatten Gefäßmuskels in vivo führt. Siehe Feilisch et al., "Correlation between nitric oxide formation during degradation of organic nitrates and activation of guanylate cyclase (Korrelation zwischen Stickstoffmonoxid-Bildung während des Abbaus organischer Nitrate und Aktivierung von Guanylatcyclase)", *Eur. J. Pharmacol.*, 139: 19–30, 1987. Siehe auch Fung et al., "Biochemical mechanism of organic nitrate action (Biochemischer Mechanismus organischer Nitratwirkung)", *Am. J. Cardiol.*, 70: 4B–10B, 1992.

[0009] Organische Nitrate, wie Nitroglycerin (GTN), Isosorbiddinitrat (ISDN), Isosorbidmononitrat (ISMN), Erythrityltetranitrat (ETN), Pentaerythrityltetranitrat (PETN) sind dafür bekannt, eine Gefäßerweiterung zu verursachen, und sind für Jahrzehnte bei der Behandlung von Angina pectoris verwendet worden. Siehe z. B. Huff et al. (Hrsg.), "Physicians' Desk Reference," 41. Auflage, Medical Economics Company, Oradell, N. J., 1987, auf den Seiten 780, 1176–78, 1533 und 1984–85; Rubin, US-Patent 5059603 (Okt. 1991); Budavari et al. (Hrsg.), "The Merck Index," 11. Auflage, Merck & Co., Rahway, N. J., 1989, S. 821 (Isopropylnitrat); Fung et al., "Biochemical mechanism of organic nitrate action", *Am. J. Cardiol.*, 70: 4B–10B, 1992.

[0010] Corticosteroide, wie Hydrocortison, sind für die Behandlung verschiedener benignen Erkrankungen im Analbereich viele Jahre verwendet worden.

Untersuchungen dieser Behandlung haben etwas Nutzen dadurch gezeigt, aber weder in reproduzierbarer noch signifikanter Weise.

[0011] Lokalanästhetika, wie Dibucain, Lidocain, Pramoxin und andere, sind zur Behandlung der Schmerzen im Analbereich verwendet worden. Jedoch ist eine Erleichterung von relativ kurzer Dauer gewesen.

[0012] Verschiedene andere Präparate sind bekannt. Siehe z. B. Suzuki et al., US-Patent 4292299 (Sept. 1981), Anmerkung Spalte 5, Zeilen 18–20 & 26–28; Rubin '603, Anmerkung Spalte 7, Zeilen 61–65 & Beispiel 1; Greiner, US-Patent 5183663 (Feb. 1993). Siehe auch Williams, US-Patent 4118480 (Okt. 1978); Huff et al. (Hrsg.), "The Merck Index," 11. Auflage, Seite 198.

KURZDARSTELLUNG DER ERFINDUNG

[0013] Es ist eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine rasche Linderung der Schmerzen, die mit Analfisuren verbunden sind zu ermöglichen.

[0014] Um diese und andere damit verbundene Aufgaben der Erfindung zu erfüllen, wird die vorliegende Erfindung in den beigefügten Ansprüchen definiert. In einer Ausführungsform ist, wenn der organische Stickstoffmonoxid-Donor nur Nitroglycerin und die Zusammensetzung eine aus weichem Paraffin und die Zusammensetzung eine aus Mineralöl basierende Salbe ist, das Nitroglycerin in einer Menge von ausschliessend 0,5 Gew.% und wahlweise auch 0,2, 1 und/oder 2 Gew.% vorhanden. Alle hier ausgedrückten Gewichtsprozent sind auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung bezogen. Die Verwendung umfasst auch die mögliche Anwendung eines Corticosteroids und/oder Lokalanästhetikums im Analbereich.

[0015] Bei vielen Patienten kann die Behandlung ohne schwächende Nebenwirkungen erhalten werden. Die Schmerzen im Analbereich können rasch und wirksam mit der Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung bekämpft werden.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0016] Im allgemeinen schließt hier der Begriff "Anal" Muskulatur- und Vaskulaturgewebe des oder in der Nähe des Anus und/oder unteren Darms ein. Der Begriff "Erkrankung im Analbereich" bedeutet eine Erkrankung des Gewebes, die Muskulatur und/oder Vaskulatur des oder in der Nähe des Anus und/oder unteren Darms einschließen kann.

[0017] Zur Behandlung verwendbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen können in einer geeigneten topischen einschließlich Zäpfchenform vorlie-

gen. Ein geeigneter physiologisch verträglicher Träger wird verwendet, um das Nitroglycerin, gegebenenfalls mit (einem) anderen Mittel(n), wie einem Corticosteroid und/oder Lokalanästhetikum, einzuschließen.

[0018] Die Erfindung kann in der therapeutischen Medizin mit Menschenpatienten verwendet werden.

[0019] Allgemein kann Nitroglycerin in jeder beliebigen Konzentration vorliegen, die zur Behandlung einer Erkrankung im Analbereich effizient ist. In der Praxis der Erfindung kann das Nitroglycerin in einer Konzentration von 0,01 bis etwa 10 Gewichtsprozent vorliegen. Alle Gewichtsprozent hier sind auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung bezogen. Bevorzugte Konzentrationen liegen im Bereich von 0,01 bis etwa 5 Gewichtsprozent.

[0020] Gegebenenfalls kann ein Corticosteroid in den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung vorliegen. Zum Beispiel kann das Corticosteroid Hydrocortison, d. h., 11,17,21-Trihydroxypregn-4-en-3,20-dion oder Cortisol, Cortisonacetat, Hydrocortisonphosphat, Hydrocortison-21-natriumsuccinat, Hydrocortison-21-natriumacetat, Hydrocortison-21-natriumacetat, Cortison, Cortisonacetat, Cortison-21B-cyclopentanpropionat, Cortisonphosphat, Triamcinolonhexacetonid, Dexamethasonphosphat, Desonid, Betamethasondipropionat, Mometasonfurat und so weiter und dergleichen einschließen.

[0021] Im allgemeinen kann das Corticosteroid in einer beliebigen Menge vorliegen, die in der Praxis der Behandlung einer Erkrankung im Analbereich wirksam ist. In der typischen Praxis der Erfindung kann das Corticosteroid in einer Konzentration von 0,001 bis 10 Gewichtsprozent und vorzugsweise von 0,1 bis 5 Gewichtsprozent vorliegen. Falls Cortisol das Corticosteroid ist, liegen bevorzugte Konzentrationen im Bereich von 0,5 bis 2,5 Gewichtsprozent. Falls Hydrocortison das Corticosteroid ist, liegen bevorzugte Konzentrationen im Bereich von 0,5 bis 5 Gewichtsprozent. Falls Dexamethasonphosphat das Corticosteroid ist, liegen bevorzugte Konzentrationen im Bereich von 0,005 bis 0,03 Gewichtsprozent.

[0022] Gegebenenfalls kann ein Lokalanästhetikum in den Zusammensetzungen vorliegen. Zum Beispiel kann das Lokalanästhetikum Dibucain, Lidocain, Pramoxin, Benzocain, Tetracain und so weiter und dergleichen einschließen. Im allgemeinen kann das Lokalanästhetikum in einer beliebigen Menge vorliegen, die in der Praxis der Behandlung einer Erkrankung im Analbereich wirksam ist. In der typischen Praxis der Erfindung kann das Lokalanästhetikum in einer Konzentration von 0,1 bis 5 Gewichtsprozent und vorzugsweise von 0,5 bis 4 Gewichtsprozent bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung vorliegen. Falls Dibucain das Lokalanästhetikum ist, lie-

gen bevorzugte Konzentrationen im Bereich von 0,25 bis 2 Gewichtsprozent. Falls Benzocain das Lokalanästhetikum ist, liegen bevorzugte Konzentrationen im Bereich von 10 bis 20 Gewichtsprozent. Falls Tetracain das Lokalanästhetikum ist, liegen bevorzugte Konzentrationen im Bereich von 1 bis 2 Gewichtsprozent.

[0023] Das Corticosteroid und Lokalanästhetikum können in der Praxis der Erfindung zusammen verwendet werden.

[0024] Wie Fachleute verstehen können, können die Zusammensetzungen in einem beliebigen zur örtlichen Anwendung geeigneten pharmazeutischen Zustand formuliert werden, wobei Beispiele davon eine Flüssigkeit, ein Aerosol, eine eingedickte Flüssigkeit, eine Emulsion, einen halbfesten Stoff, ein Pulver und eine Tablette oder Kapsel, die zur Einbringung in den Anus eingefettet sein können, einschließen. Die Behandlungsverfahren können beliebige solcher Formulierungen verwenden, die zur Behandlung in besonderen Fällen geeignet sein können. Vorteilhafterweise kann die Zusammensetzung in sehr günstigen Dosierungsformen mit Verdickungsmitteln formuliert werden, wobei eingedickte Lösungen oder Lotionen, Salben, wobei Cremes und Gele eingeschlossen sind, und so weiter eingeschlossen sind.

[0025] Eingedickte Lösungen oder Lotionen und Salben können durch Einschließen verschiedener Geliermittel oder anderer Verdickungsmittel (Viskositätsverstärker), die bei der Anwendung oder darauf folgend die Freigabe der Wirkstoffe an die Haut oder das Gewebe erlauben, mit den Wirkstoffen gebildet werden. Diese Formen werden vorteilhafterweise verwendet, um das Abfließen von der Haut oder dem Gewebe zu verringern, das mit dünnflüssigeren (weniger viskosen) Formulierungen auftreten kann. Wichtig ist, dass sie auch einen anhaltenderen Kontakt des Wirkstoffs/der Wirkstoffe und eines beliebigen Eindringverstärkers mit den behandelten Oberflächen erlauben, wobei so eine Erhöhung der Abgabegeschwindigkeit des Wirkstoffs/der Wirkstoffe subkutan erlaubt wird und eine genauere und kontrollierbare Dosierung bereitgestellt wird. Versehentliches Verschütten und unerwünschter Kontakt mit der Zusammensetzung kann auch mit solchen Formulierungstypen minimiert werden.

[0026] Es kann vorteilhaft sein, wasserdispergierbare Verdickungsmittel, d. h. Mittel, die in Wasser dispergierbar sind, wobei eine homogene Verteilung oder sogar Lösung gebildet wird, wie die Polyethylenglycole und ähnliche Mittel zu verwenden, da sie mit Wasser oder anderen Verdünnungsmitteln, die in der Zusammensetzung formuliert sein können, leicht vereinbar sind. Alternativ kann eine Emulsionsgrundlage verwendet werden, um die gewünschte Verdickungswirkung zusammen mit der erweichenden Wirkung

der lipoiden Phase der Emulsionsgrundlage zu vermitteln.

[0027] Wasserlösliche oder wasserdispergierbare Verdickungsgrundlagen oder -stoffe können Polyethylenglycole und dergleichen unterschiedlicher Viskositäten in Abhängigkeit von der gewünschten Konsistenz und Konzentration des Wirkstoffs/der Wirkstoffe, der/die in der Zusammensetzung eingeschlossen sein kann/können, verwenden. Andere Verdickungsmittel, die zur Verwendung hier geeignet sein können, schließen wasserdispergierbare Gummis, Carboxyvinylpolymere, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und Alginate ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0028] Lotionen und Salben, die Emulsionsgrundlagen einschließen, können die üblichen Bestandteile, um die Grundlage bereitzustellen, enthalten, wobei Fettalkohole, wie Acetylalkohol, ein Emulgator, wie zum Beispiel Laurylsulfat, und Wasser eingeschlossen sind. Auch der Rest eines topischen Präparates kann einen oder mehrere übliche Salbenbestandteile, wie zum Beispiel weißem Petrolatum, Lanolin, destilliertes Wasser und Mineralöl in üblichen Mengen enthalten. Der Rest eines Zäpfchens kann übliche Mengen der bekannten Zäpfchenbestandteile, wie zum Beispiel Zinkoxid und/oder Kakaobutter enthalten.

[0029] Gießbare pharmazeutische Dosierungen können in kalibrierten Behältern oder in Behältern, die ein gegebenes Volumen, das heißt zum Beispiel 5 oder 10 cm³, enthalten, bereitgestellt und abgegeben werden. Behälter mit größeren Volumina, das heißt zum Beispiel von 20 cm³ und größer, können günstige Mehrfachdosierungsformen bereitstellen. Behälter, die eine typische Einzeldosis, zum Beispiel von 0,5 g bis 10 g des Wirkstoffs/der Wirkstoffe enthalten, können günstige Dosierungsformen bereitstellen. Quetschtuben für Lotionen und Salben und Wattestäbchenapplikatoren können zur topischen Anwendung der Zusammensetzung für Flüssigkeiten, die im Bereich von denen wasserähnlicher Viskosität bis zu viskoserer Formulierungen eingedickter Zusammensetzungen liegen, und für Pulver verwendet werden.

[0030] Stäube können verwendet werden. Ein inerte Bestandteil, wie zum Beispiel Stärke und/oder Talk kann verwendet werden, um den/die Wirkstoff(e) in Pulverform zu verdünnen.

[0031] Die Zusammensetzungen der Erfindung können auch durch Verstäuben, Versprühen oder Vernebeln, wie aus Schüttelvorrichtungen, Verstäubungsvorrichtungen, Vernebelungsvorrichtungen und Aerosolflaschen, verabreicht werden. Behälter der Zusammensetzung können mit einer beliebigen geeigneten Menge und Konzentration des/der Bestand-

teil(e) gefüllt sein. Als Beispiel kann ein Behälter mit einer flüssigen Formulierung gefüllt sein, die mindestens etwa 10 Gewichtsprozent einer Kombination von Wirkstoffen zusammen mit einem wäßrigen Verdünnungsmittel, gegebenenfalls mit (einem) Verdickungsmittel(n), physiologischen Salz(en) und so weiter enthält. Flüssige Zusammensetzungen können zum Beispiel als Stoffe geringer Viskosität bis zu halbfesten Gelen oder Schaumprodukten in Abhängigkeit von einer beliebigen Menge Geliermittel(n) und/oder oberflächenaktivem/n Stoff(en), die darin eingeschlossen sind, verabreicht werden. Solche Zusammensetzungen können ausreichend flüssig sein, um deren Verteilen durch Spray oder Nebel aus dem Behälter zu erlauben, und können auch Kriterien für die Durchdringbarkeit erfüllen.

[0032] Erfindungsgemäß wird eine Menge des Wirkstoffs/der Wirkstoffe oder der Zusammensetzung mit dem befallenen Analbereich zusammengebracht oder darauf oder in der Nähe davon aufgebracht, so dass eine wirksame Menge Stickstoffmonoxid, die durch Freigabe von Nitroglycerin geliefert wird, verabreicht wird. Die Menge des Wirkstoffs/der Wirkstoffe oder der Zusammensetzung, die verwendet wird, sollte zur sofortigen und dramatischen Bekämpfung oder Linderung der Schmerzen, die aus der Erkrankung resultieren oder damit verbunden sind, wirksam sein. Zum Beispiel kann eine Salbenzusammensetzung bei jeder Anwendung mit dem Finger oder einem Applikator örtlich auf den äußeren Anus und den distalen Analkanal aufgetragen werden. Als veranschaulichende Alternative kann das Arzneimittel intrarektal als Zäpfchen abgegeben werden. Das Arzneimittel kann in dieser Weise zum Beispiel dreimal oder mehrmals täglich im Fall der Salbe oder einmal oder mehrmals täglich im Fall des Zäpfchens angewandt werden.

[0033] Die Anwendung des möglichen Corticosteroids und/oder Lokalanästhetikums in der Praxis der Erfindung kann entschieden vorteilhafte Ergebnisse bereitstellen. In Fällen, bei denen die Behandlung mit einem organischen Nitrat allein als wirksamem Behandlungsmittel fehlschlägt, um eine Schmerzlinderung und/oder Heilung bereitzustellen, kann am auffallendsten die Anwendung des Corticosteroids und/oder Lokalanästhetikums zusammen mit dem organischen Nitrat oft eine signifikante, wenn nicht vollständige Schmerzlinderung bereitstellen und eine signifikante, wenn nicht totale Heilung auch bereitstellen.

[0034] Schmerzlinderung gemäß der Erfindung ist rasch und oft dramatisch.

[0035] Die folgenden Beispiele veranschaulichen die vorliegende Erfindung weiter. Alle Teile und Prozentsätze (Prozent oder %) darin sind auf das Gewicht bezogen, sofern nicht anders angegeben.

BEISPIEL 1

[0036] Eine Salbe wurde durch Vermischen von 12,5 g von 2 Prozent Nitroglycerin in weißem Petrolatum, Lanolin und destilliertem Wasser (Nitroglycerinsalbe, USP 2%; E. Fougera & Co., Melville, N. Y.) mit 37,5 g weißem Petrolatum USP (VASELINE; Chesebrough-Ponds USA Co., Greenwich, Conn.) in einem Labormischgefäß bei Raumtemperatur hergestellt. Das erhaltene Gemisch war 50 g einer 0,5-prozentigen Nitroglycerinsalbe.

BEISPIEL 2

[0037] Eine Salbe aus 12,5 g von 2 Prozent Nitroglycerin in weißem Petrolatum, Lanolin und destilliertem Wasser (Nitroglycerinsalbe, USP 2%; E. Fougera & Co., Melville, N. Y.) wurde mit 20 g von 2,5 Prozent Hydrocortison in weißem Petrolatum und leichtem Mineralöl (Hydrocortisonsalbe, USP 2,5%; Clay-Park Labs, Inc., Bronx, N. Y.) und mit 17,5 g weißem Petrolatum, USP (VASELINE; Chesebrough-Ponds USA Co., Greenwich, Conn.) in einem Labormischgefäß bei Raumtemperatur vermischt. Das erhaltene Gemisch war 50 g einer 0,5-prozentigen Nitroglycerin- und 1-prozentigen Hydrocortisonsalbe.

BEISPIEL 3

[0038] Eine Salbe aus 12,5 g von 2 Prozent Nitroglycerin in weißem Petrolatum, Lanolin und destilliertem Wasser (Nitroglycerinsalbe, USP 2%; E. Fougera & Co., Melville, N. Y.) wurde mit 25 g von 1 Prozent Dibucain, USP, in weißem Petrolatum, leichtem Mineralöl, Acetonnatriumbisulfit, Lanolin und gereinigtem Wasser (NUPERCAINAL; Ciba Consumer Pharmaceuticals, Edison, N. J.) und mit 12,5 g weißem Petrolatum, USP (VASELINE; Chesebrough-Ponds USA CO., Greenwich, Conn.) in einem Labormischgefäß bei Raumtemperatur vermischt. Das erhaltene Gemisch war 50 g einer 0,5-prozentigen Nitroglycerin- und 0,5-prozentigen Dibucainsalbe.

BEISPIEL 4

[0039] Eine Salbe von 2,5 g von 2 Prozent Nitroglycerin in weißem Petrolatum, Lanolin und destilliertem Wasser (Nitroglycerinsalbe, USP 2%; E. Fougera & Co., Melville, N. Y.) wurde mit 20 g von 2,5 Prozent Hydrocortison in weißem Petrolatum und leichtem Mineralöl (Hydrocortisonsalbe, USP, 2,5%; Clay-Park Labs, Inc., Bronx, N. Y.) und mit 25 g von 1 Prozent Dibucain, USP, in weißem Petrolatum, leichtem Mineralöl, Acetonnatriumbisulfit, Lanolin und gereinigtem Wasser (NUPERCAINAL; Ciba Consumer Pharmaceuticals, Edison, N. J.) und mit 2,5 g weißem Petrolatum, USP (VASELINE; Chesebrough-Ponds USA Co., Greenwich, Conn.) in einem Labormischgefäß bei Raumtemperatur vermischt. Das erhaltene

Gemisch war 50 g einer 0,5-prozentigen Nitroglycerin-, 1-prozentigen Hydrocortison- und 0,5-prozentigen Dibucainsalbe.

BEISPIEL 5

[0040] Eine 29jährige Frau hatte eine 7-tägige Vorgeschichte von Schmerzen im Analbereich und Bluten bei Darmentleerungen. Die Körperliche Untersuchung zeigte eine hintere Medianlinienanalfissur. Die Patientin schätzte ihre Schmerzen vor der Behandlung auf 7/10. Die Patientin wandte etwa 500 mg Salbe, wie sie in Beispiel 1 hergestellt wird, dreimal täglich und nach Darmentleerungen an. Die Patientin berichtete, dass ihre Schmerzen nach der anfänglichen Anwendung weg waren. Nach zweiwöchiger Behandlung war die Fissur vollständig geheilt.

BEISPIEL 6

[0041] Eine 40jährige Frau hatte eine 3-monatige Vorgeschichte von Schmerzen im Analbereich und Bluten bei Darmentleerungen. Die Körperliche Untersuchung zeigte eine oberflächliche hintere Medianlinienanalfissur. Die Patientin schätzte ihre Schmerzen vor der Behandlung auf 7/10. Die Patientin wandte etwa 500 mg Salbe, wie sie in Beispiel 1 hergestellt wird, dreimal täglich und nach Darmentleerungen an. Nach einwöchiger Behandlung bemerkte die Patientin fortdauerndes Bluten, aber ihre Schmerzen wurden auf 2/10 geschätzt. Nach dreiwöchiger Behandlung war die Fissur geheilt und die Schmerzen waren weg.

BEISPIEL 7

[0042] Ein 36jähriger Mann hatte eine 2-jährige Vorgeschichte von Schmerzen im Analbereich und Bluten bei Darmentleerungen. Die Untersuchung zeigte ein hinteres Medianlinienanalggeschwür. Die Schmerzen vor der Behandlung wurden auf 9/10 geschätzt. Der Patient wurde mit Hydrocortison/Pramoxincreme (ANALPRAM-HC, 2,5%; Ferndale Laboratories, Inc., Ferndale, Mich.) dreimal täglich und nach Darmentleerungen behandelt. Nach einwöchiger Behandlung schätzte der Patient seine Schmerzen auf 6/10 und der körperliche Zustand war im wesentlichen unverändert. Der Patient wurde dann mit etwa 500 mg Salbe, wie sie in Beispiel 2 hergestellt wird, dreimal täglich und nach Darmentleerungen behandelt. Er berichtete von einer "sofortigen" Linderung der Schmerzen mit jeder Anwendung. Nach einer einwöchigen solchen Therapie war das Geschwür kleiner, aber noch nicht vollständig geheilt.

BEISPIEL 8

[0043] Eine 23jährige Frau hatte eine 1-monatige Vorgeschichte von Schmerzen im Analbereich und Bluten bei Darmentleerungen. Die Untersuchung

zeigte eine oberflächliche hintere Medianlinienanalfissur. Sie hatte vorher einen erfolglosen Behandlungszyklus einer Hydrocortisontherapie. Die Schmerzen vor der Behandlung wurden auf 9/10 geschätzt. Die Patientin wurde mit etwa 500 mg des Präparates des Beispiels 1 dreimal täglich und nach Darmentleerungen behandelt. Nach einwöchiger Behandlung war die Fissur noch da und die Schmerzen wurden auf 8/10 geschätzt. Die Patientin wurde dann mit etwa 500 mg des Präparates des Beispiels 2 dreimal täglich und nach Darmentleerungen behandelt. Nach einwöchiger Therapie mit der Salbe wie aus Beispiel 2 berichtete die Patientin über keine Schmerzen und kein Bluten. Die anschließende Untersuchung zeigte, dass die Fissur geheilt war.

BEISPIEL 9

[0044] Eine 27jährige Frau hatte eine 3-tägige Vorgeschichte von Schmerzen im Analbereich und Bluten bei Darmentleerungen. Körperliche Untersuchung zeigte eine oberflächliche vordere Medianlinienanalfissur. Die Schmerzen vor der Behandlung wurden auf 4/10 geschätzt. Die Patientin wurde mit der Salbe wie aus Beispiel 2, etwa 500 mg dreimal täglich und nach Darmentleerungen behandelt. Nach einwöchiger Therapie berichtete die Patientin, dass sich ihre Schmerzen verringert hatten und sie wurden auf 2/10 geschätzt. Die Untersuchung zeigte eine Besserung. Nach weiteren fünfzehn Tagen Therapie war die Patientin schmerzfrei, und die Fissur war geheilt.

BEISPIEL 10

[0045] Ein 27-jähriger Mann zeigte eine 5-tägige Vorgeschichte von Schmerzen im Analbereich. Körperliche Untersuchung brachte einen 1 cm großen thrombotischen äußeren Hämorrhoidalknoten im linken antrolateralen Analquadranten zum Vorschein. Der Patient wurde mit der Salbe wie aus Beispiel 3, etwa 500 mg dreimal täglich und nach Darmentleerungen behandelt. Drei Tage später berichtete er über eine signifikante Verringerung der Schmerzen im Analbereich und ein Nachlassen der pochenden Schmerzen.

BEISPIEL 11

[0046] Ein 57jähriger Mann wurde zur Behandlung eines dokumentierten Levatorkrampfes überwiesen, der sich nach einer Operation am unteren Rückenmark zwei Jahre vorher entwickelte. Der Patient wurde mit der Salbe wie aus Beispiel 1, etwa 500 mg intraanal dreimal täglich und nach Darmentleerungen behandelt. Er berichtete über eine Besserung des anorektalen Krampfes innerhalb eines Tages. Die Behandlung wurde dann auf das Präparat des Beispiels 3, etwa 500 mg intraanal dreimal täglich und nach Darmentleerungen umgestellt. Die Schmerzlin-

derung war nicht so groß, und so wurde die Behandlung mit dem Präparat wie aus Beispiel 1 erneut begonnen.

BEISPIEL 12 – GRUPPENUNTERSUCHUNGEN VERFAHREN

[0047] TEH-Gruppe: Fünf Patienten (drei Frauen und zwei Männer) wurden angeworben, um an einer Erprobung der örtlichen Nitroglycerinbehandlung von akut thrombotischen äußeren Hämorrhoiden (TEH) teilzunehmen. Deren Alter lag im Bereich von 23 bis 51 Jahren. Die Dauer ihrer Symptome lag im Bereich von 2 bis 4 Tagen. Die anorektale Untersuchung aller dieser Patienten brachte TEH in einem Analquadranten (drei Patienten) und in zwei Analquadranten (zwei Patienten) zum Vorschein. Keiner dieser Patienten zeigte einen Anhaltspunkt für eine innere Hämorrhoidenthrombose, eine Fissur, einen Abszess oder eine Fistel. – Jeder dieser Patienten hatte ein oder mehrere topische Präparate (ANUSOL oder ANUSOL-HC, Parke-Davis, Morris Plains, N. J.; PREPARATION H, Whitehall Laboratories, Madison, N. J.; PROCTO-CREAM-HC, Reed & Carnrick, Jersey City, N. J.) ohne symptomatische Linderung verwendet.

[0048] Fissur-Gruppe: Fünfzehn Patienten (zehn Frauen und fünf Männer) wurden angeworben, um an einer Erprobung der örtlichen Nitroglycerinbehandlung einer Analfissur oder eines Geschwürs teilzunehmen. Deren Alter lag im Bereich von 23 bis 61 Jahren. Die Dauer ihrer Symptome lag im Bereich von 2 Tagen bis zu 2 Jahren. Drei Patienten hatten hintere Medianlinienanalgeschwüre, elf hatten akute, hintere Medianlinienfissuren, einer hatte eine akute, vordere Medianlinienanalfissur. Zwei Patienten hatten eine Vorgeschichte von Crohn-Ileitis. Keiner dieser Patienten hatte eine Vorgeschichte eines früheren chirurgischen Eingriffs im Analbereich.

[0049] Nachdem informierte Zustimmung von jedem Teilnehmer erhalten worden war, wurde ein Therapieprogramm begonnen. Die Behandlung schloß Psylliumsamen (12 g täglich) und Sitzbäder, wie es nötig war, ein. Etwa 500 bis 1000 mg 0,5-prozentige Nitroglycerinsalbe wie in Beispiel 1 wurde mit dem Finger auf den äußeren Anus und den distalen Analkanal viermal oder mehrmals täglich und nach Darmentleerungen aufgetragen. Alle Patienten wurden eine Woche nach Einleiten der Therapie befragt und untersucht. Patienten der Fissur-Gruppe wurden drei Wochen nach Einleiten der Therapie erneut untersucht und jeweils eine Woche oder zwei Wochen danach, bis entweder die Fissur geheilt war oder acht Wochen Therapie vergangen waren.

ERGEBNISSE

[0050] TEH-Gruppe: Alle Patienten berichteten über eine totale oder nahezu totale Linderung der Schmer-

zen im Analbereich innerhalb von 2 bis 3 Minuten nach Nitroglycerinanwendung. Das Nitroglycerin war besonders verwendbar beim Lindern der Schmerzen, die typischerweise nach einer Darmentleerung auftraten. Jede Anwendung der Nitroglycerinsalbe linderte die Schmerzen im Analbereich 4 bis 6 Stunden bei allen Patienten. Alle Patienten berichteten, daß sie weniger Sitzbäder benötigten. Die Nitroglycerinsalbe wurde im Durchschnitt drei Tage (Bereich zwei bis sechs Tage) verwendet. Die Auflösung des Thrombus schien dem normalen zeitlichen Ablauf zu folgen. Nebenwirkungen waren auf vorübergehende Kopfschmerzen bei zwei Patienten (40 Prozent der Gruppenpopulation) beschränkt.

[0051] Fissur-Gruppe: Alle Patienten berichteten über eine dramatische Linderung der Schmerzen im Analbereich innerhalb von 3 bis 4 Minuten nach Anwendung der Nitroglycerinsalbe, und die Wirkung der Schmerzlinderung wurde 2 bis 6 Stunden aufrechterhalten. Die meisten Patienten berichteten, dass die Nitroglycerinsalbe besonders beim Lindern der Schmerzen, die nach einer Darmentleerung auftraten, verwendbar war. Vierzehn Patienten wandten die Salbe alle vier bis sechs Stunden an, während sie wach waren. Ein Patient benötigte die Anwendung alle zwei bis drei Stunden, um eine ausreichende Schmerzbekämpfung zu erreichen. Von den zwölf mit oberflächlichen Analfissuren waren zehn (83 Prozent dieses Kreises) innerhalb von zwei Wochen geheilt, und dieser Kreis schloß die zwei Patienten mit Morbus Crohn ein. Zwei Patienten, die die Behandlung nach vollständiger Heilung nach zwei Wochen unterbrochen hatten, wiesen Rezidive ihrer Fissuren auf. Beide reagierten auf weitere zwei Wochen Therapie mit keinem weiteren Wiederauftreten der Symptome. Die übrigen zwei Patienten mit Analfissuren heilten nach vier Wochen kontinuierlicher Behandlung. Eine Patientin mit einem hinteren Analgeschwür war nach zweiwöchiger Therapie gebessert, aber nicht vollständig geheilt. Sie wünschte eine Sphinkterotomie, die zu einer vollständigen Heilung innerhalb eines weiteren Monats führte. Zwei Patienten mit hinteren Analgeschwüren waren nach zweimonatiger Therapie gebessert, aber nicht vollständig geheilt, und eine Sphinkterotomie wurde in beiden Fällen abgelehnt. Nebenwirkungen waren auf leichte, vorübergehende Kopfschmerzen bei fünf Patienten (33 Prozent der Gruppenpopulation) beschränkt.

[0052] Die zwanzig Patienten in dieser Untersuchung erfuhren eine dramatische Schmerzlinderung nach der ersten Dosis der örtlich angewandten Nitroglycerinsalbe, und die Heilung war signifikant. Die Nitroglycerinsalbe, die örtlich auf den Anal- und Rektalbereich aufgetragen wurde, wurde von den -meisten Patienten in dieser Untersuchung gut toleriert. Sieben der zwanzig menschlichen Versuchsobjekte (35 Prozent der Gruppenpopulation) erfuhren nach örtlicher Anwendung der Nitroglycerinsalbe Kopfschmer-

zen. Die Kopfschmerzen waren im allgemeinen sich selbst begrenzend und ließen nach etwa fünfzehn Minuten nach.

BEISPIEL 13

[0053] Eine Salbe wird durch Vermischen von 8,75 g von 2 Prozent Nitroglycerin in weißem Petrolatum, Lanolin und destilliertem Wasser (Nitroglycerinsalbe, USP 2%; E. Fougera & Co., Melville, N. Y.) mit 41,25 g weißem Petrolatum USP (VASELINE; Chesebrough-Ponds USA Co., Greenwich, Conn.) in einem Labormischgefäß bei Raumtemperatur hergestellt. Das erhaltene Gemisch ist 50 g einer 0,35-prozentigen Nitroglycerinsalbe.

[0054] Die Salbe ist bei der Behandlung einer Erkrankung im Analbereich wirksam, wenn sie örtlich auf oder nahe der befallenen Fläche angewandt wird. Damit sind – Schmerzlinderung und Heilung signifikant, und Nebenwirkungen, wie Kopfschmerzen, sind gering und/oder leicht. Die Salbe kann bei Menschen verwendet werden.

SCHLUSSFOLGERUNG

[0055] Aus dem vorangehenden kann erkannt werden, dass diese Erfindung hervorragend dafür geeignet ist, alle vorgeschriebenen Ziele und Zwecke zu erlangen.

[0056] Es wird erkannt werden, dass verschiedene Eigenschaften und Subkombinationen von Nutzen sind, und ohne Verweis auf andere Eigenschaften oder Subkombinationen verwendet werden können. Dies ist durch die Ansprüche vorgesehen und liegt in deren Anwendungsbereich.

[0057] Da viele verschiedene erfindungsgemäße Ausführungsformen möglich sind, ohne vom Anwendungsbereich abzuweichen, wird erkannt werden, dass alle hierin aufgeführten Materien als erläuternd und nicht als einschränkend angesehen werden.

Patentansprüche

1. Anwendung von Nitroglycerin bei der Herstellung eines Medikaments zur schnellen Schmerzlinderung bei Analfissur, wobei das Medikament eine Salbe ist, die auf den distalen Analkanal aufzutragen ist.

2. Anwendung nach Anspruch 1, wobei die Salbe auf den distalen Analkanal und auf den äußeren Anus aufgetragen wird.

3. Anwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei das Medikament dreimal oder mehrmals täglich aufgetragen wird.

4. Anwendung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei der Schmerz mit Darmbewegung verbunden ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen