

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 951 779**

51 Int. Cl.:

A61K 31/27 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61N 1/30 (2006.01)

A61M 31/00 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.02.2017 PCT/US2017/017717**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.08.2017 WO17139794**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2017 E 17750983 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2023 EP 3413888**

54 Título: **Cuidado del intestino utilizando iontoforesis**

30 Prioridad:

12.02.2016 US 201662294874 P

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

24.10.2023

73 Titular/es:

**UNITED STATES GOVERNMENT AS
REPRESENTED BY THE DEPARTMENT OF
VETERANS AFFAIRS (100.0%)
810 Vermont Avenue, NW
Washington, DC 20420, US**

72 Inventor/es:

**KORSTEN, MARK A. y
BAUMAN, WILLIAM A.**

74 Agente/Representante:

LLAGOSTERA SOTO, María Del Carmen

ES 2 951 779 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

Cuidado del intestino utilizando iontoforesis

5 **ANTECEDENTES**

Campo de la invención

10 La presente descripción se refiere en general a composiciones para uso en métodos de tratamiento de pseudoobstrucción intestinal crónica y más específicamente se refiere a combinaciones iónicas de inhibidores de acetilcolinesterasa, como por ejemplo neostigmina, con agentes anticolinérgicos iónicos, como por ejemplo glicopirrolato y administración de dichas combinaciones de fármacos por iontoforesis para el cuidado intestinal continuo en individuos con pseudoobstrucción intestinal crónica, como por ejemplo personas con lesiones en la médula espinal.

15 Técnica relacionada

20 El movimiento normal de las heces a través del colon depende de las contracciones periódicas de los músculos de la pared del colon que empujan (o aprietan) la materia fecal en dirección al recto, lo que finalmente da como resultado la evacuación de las heces. Estas contracciones normalmente son estimuladas por nervios que surgen de la parte inferior o sacra de la médula espinal (es decir, S2-4). Los efectos de estos nervios en el colon generalmente están mediados por una sustancia llamada acetilcolina, que hace que los músculos de la pared del colon se contraigan.

25 Se cree que los mecanismos de control neural del tracto gastrointestinal (GI) están (o que terminan por estar) impedidos, al menos en parte, en una serie de enfermedades y afecciones médicas, por ejemplo, lesión de la médula espinal, esclerosis lateral amiotrófica, espina bífida, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson y demencias, aunque los músculos del colon permanecen intactos y son capaces de responder a la acetilcolina. Como resultado, las personas que padecen estas afecciones a menudo experimentan dificultades con las funciones intestinales, incluida la incapacidad para iniciar la defecación, el esfuerzo para defecar o la evacuación incompleta de las heces. Debido a la naturaleza crónica de la enfermedad subyacente, la disfunción intestinal resultante también es crónica y puede tener un impacto negativo significativo en la calidad de vida del sujeto.

35 Los enfoques tradicionales para el cuidado intestinal de las personas con disfunción intestinal crónica suelen implicar la administración periódica de laxantes y enemas en combinación con la estimulación digital del recto. Estos enfoques consumen mucho tiempo y son costosos, tienen una eficacia impredecible y pueden causar daños en el intestino. Por ejemplo, el vaciado incompleto del intestino en el momento del cuidado intestinal aumenta la probabilidad de incontinencia, es decir, "accidentes". Además, el trauma físico de los procedimientos de cuidado intestinal conduce a un mayor riesgo de problemas anorrectales, especialmente hemorroides sangrantes y fisuras anales.

40 La neostigmina es un fármaco que los anestesiólogos han utilizado durante mucho tiempo para revertir la parálisis muscular inducida artificialmente durante los procedimientos quirúrgicos. La neostigmina es un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa, que bloquea la descomposición del neurotransmisor acetilcolina. Esto da como resultado una acumulación de acetilcolina en los espacios sinápticos, lo que provoca (entre otras cosas) contracciones de los músculos lisos del intestino.

50 Si bien los anestesiólogos consideraban que las contracciones del músculo liso en el intestino eran un efecto secundario no deseado, otros médicos (por ejemplo, Ponec et al., New Engl. J. Med., 341(3):137-141, 1999) han explotado este efecto de la neostigmina en el tratamiento de la pseudoobstrucción colónica aguda. La pseudoobstrucción colónica aguda es una afección de corta duración, intensa y de aparición relativamente rápida caracterizada por distensión intestinal, estreñimiento, dolor abdominal y la ausencia de un bloqueo mecánico real. Después de la administración de neostigmina para esta afección, la mayoría de los pacientes expulsaron flatos o heces con la correspondiente reducción de la distensión abdominal. Sin embargo, tal como reconocen expresamente Ponec et al., el tratamiento con neostigmina no está exento de riesgos. Los efectos secundarios conocidos de la neostigmina incluyen bradicardia (es decir, disminución de la frecuencia cardíaca), secreciones faríngeas y laríngeas excesivas, náuseas, vómitos, calambres abdominales y diarrea. En particular, la bradicardia inducida por neostigmina puede convertirse en una amenaza para la vida y requiere una estrecha monitorización cardíaca en un entorno clínico.

60 El glicopirrolato es un agente anticolinérgico (más en particular, un antagonista muscarínico), que bloquea la neurotransmisión por la acetilcolina. El glicopirrolato (u otros agentes anticolinérgicos, como por ejemplo la atropina) son utilizados por los anestesiólogos en el quirófano o por otros médicos en entornos clínicos y esencialmente en situaciones de emergencia para contrarrestar los efectos secundarios cardíacos (por ejemplo, bradicardia) y pulmonares (por ejemplo, broncoconstricción) causados por la administración de neostigmina.

65

Históricamente, los efectos secundarios potencialmente mortales de la neostigmina han restringido su utilidad al entorno clínico donde se controla cuidadosamente al receptor del fármaco. Aunque existen medicamentos, como por ejemplo el glicopirrolato, para contrarrestar los efectos secundarios de la neostigmina, esos medicamentos tradicionalmente se han administrado de forma no repetitiva en el entorno clínico solo en el momento en que se inducen los efectos secundarios de la neostigmina. Por todas estas razones, el uso rutinario de neostigmina para el tratamiento de una afección médica crónica en un entorno no clínico se ha considerado inaceptable.

Una solución reciente para el cuidado intestinal de las personas con disfunción intestinal crónica es una combinación de un inhibidor de la acetilcolinesterasa, como por ejemplo la neostigmina, y un agente anticolinérgico, como por ejemplo el glicopirrolato. Esta combinación se puede administrar de manera segura en dosis repetidas durante un período de tiempo en un programa de cuidado intestinal en curso para sujetos con pseudoobstrucción intestinal crónica. Sin embargo, la administración de la combinación de fármacos a un individuo es costosa, incómoda, requiere mucho tiempo y puede ser muy difícil de administrar a individuos con disfunción intestinal crónica provocada por lesiones de la médula espinal.

La administración intravenosa de la combinación de fármacos, aunque es muy eficaz, no es práctica para el cuidado intestinal continuo en el hogar ya que requiere un profesional de la salud capacitado para la administración del fármaco. La administración intramuscular también es muy eficaz, pero poco práctica para el cuidado intestinal continuo en el hogar ya que requiere un profesional de la salud capacitado para la administración del fármaco. La administración intramuscular también produce dolor y molestias musculares locales. La administración subcutánea adolece de una adsorción demasiado gradual y, en consecuencia, no logra inducir la evacuación intestinal. La administración oral o sublingual adolece de manera similar de una velocidad de absorción más lenta y menos fiable. La administración intranasal de la combinación de fármacos tampoco logra inducir la evacuación intestinal. En consecuencia, solo la administración parenteral intravenosa o intramuscular (es decir, a través de una aguja) ha demostrado tener éxito para inducir la evacuación intestinal y dicha administración adolece de graves inconvenientes para el cuidado intestinal continuo en el hogar ya que podría provocar disreflexia autonómica, una afección potencialmente mortal y dado que requiere un profesional de la salud capacitado para la administración del fármaco.

La solicitud de patente de EE. UU. n.º 2004/0082644 A1 describe composiciones y métodos para el cuidado intestinal continuo de personas con pseudoobstrucción intestinal crónica adecuados para la administración en un entorno no clínico. Los métodos comprenden la administración repetida de composiciones que comprenden el inhibidor de la acetilcolinesterasa neostigmina y el agente anticolinérgico glicopirrolato. Los métodos de administración incluyen inyección intravenosa e intramuscular, así como en forma de supositorios rectales.

Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de mejorar el tratamiento del cuidado intestinal en el hogar para individuos con lesión de la médula espinal y otras afecciones y trastornos médicos.

RESUMEN

Una combinación de un inhibidor de la acetilcolinesterasa, como por ejemplo la neostigmina, y un agente anticolinérgico, como por ejemplo el glicopirrolato, puede administrarse de manera segura en dosis repetidas durante un período de tiempo como parte de un programa continuo de atención intestinal para sujetos con pseudoobstrucción intestinal crónica. La presente descripción proporciona sistemas y métodos para el cuidado intestinal rutinario, autoadministrado en el hogar para personas con pseudoobstrucción intestinal crónica. Las composiciones se pueden administrar utilizando iontoforesis de forma regular en un entorno doméstico sin necesidad de un profesional de la salud capacitado. Las composiciones comprenden inhibidores de acetilcolinesterasa para estimular la motilidad del intestino en combinación con agentes anticolinérgicos para contrarrestar los efectos secundarios cardiopulmonares potencialmente peligrosos del inhibidor de acetilcolinesterasa. De acuerdo con la invención, el inhibidor de la acetilcolinesterasa, la neostigmina, y el agente anticolinérgico, el glicopirrolato, se combinan en una composición farmacéutica. Los métodos descritos proporcionan la administración de las combinaciones de fármacos descritas según se desee para implementar el cuidado intestinal en el hogar.

Ciertas formas de realización de los métodos y composiciones descritos pueden proporcionar ventajas como por ejemplo (i) evitar la evacuación incompleta de los intestinos, lo que puede conducir a la incontinencia, (ii) evitar el trauma físico de los métodos tradicionales de cuidado intestinal y, por lo tanto, reducir el riesgo de problemas anorrectales, como por ejemplo hemorroides sangrantes y fisuras anales, (iii) proporcionar un método de administración más cómodo y (iv) proporcionar una respuesta terapéutica relativamente rápida.

En el presente documento se describe además un sistema que comprende un aparato de iontoforesis que tiene una memoria, un procesador, una fuente de alimentación, uno o más cables eléctricos y uno o más electrodos, cada uno de ellos conectado a un cable eléctrico. El sistema también incluye uno o más parches de iontoforesis que comprenden una combinación de un inhibidor de la acetilcolinesterasa y un agente anticolinérgico, por ejemplo,

neostigmina y glicopirrolato. En una forma de realización, un primer parche incluye el inhibidor de acetilcolinesterasa y un segundo parche incluye el agente anticolinérgico. En una forma de realización alternativa, el inhibidor de la acetilcolinesterasa y el agente anticolinérgico se combinan en un solo parche. El uno o más parches de iontoforesis están configurados para contactar con la piel del usuario y los electrodos están configurados para suministrar una corriente a la piel del usuario en la ubicación del uno o más parches de iontoforesis. Los inventores han descubierto sorprendentemente que la iontoforesis proporciona una administración eficaz tanto de neostigmina como de glicopirrolato en la dosis deseada para promover la evacuación intestinal oportuna para el cuidado intestinal autoadministrado en el hogar.

Otras características y ventajas de la presente invención resultarán más evidentes para los expertos en la técnica después de revisar la siguiente descripción detallada y los dibujos adjuntos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La estructura y el funcionamiento de la presente invención se entenderán a partir de la revisión de la siguiente descripción detallada y los dibujos adjuntos en los que los números de referencia iguales se refieren a partes iguales y en los que:

La FIG. 1 muestra imágenes de videofluoroscopia digital (paneles A-E) del colon de sujetos parapléjicos o tetrapléjicos que recibieron instilación rectal de una pasta de bario y avena seguida de la administración intravenosa de una combinación de 2 mg de neostigmina y 0,4 mg de glicopirrolato. Cada uno de estos sujetos estaba teniendo dificultades con la evacuación (DWE) en el momento del estudio. Las imágenes se recogieron después de una respuesta completa a la combinación de fármacos. Los paneles A, B, C, D y E representan respuestas que se adjudicaron como puntuaciones de evacuación intestinal de 0, 1+, 2+, 3+ y 4+, respectivamente.

La FIG. 2 muestra un gráfico de las puntuaciones de evacuación intestinal de trece sujetos parapléjicos o tetrapléjicos con DWE que recibieron un bolo intravenoso de 2 mg de neostigmina sola (barra negra) o solución salina normal (barra punteada).

La FIG. 3 muestra un gráfico de las puntuaciones de evacuación intestinal de trece sujetos parapléjicos o tetrapléjicos con DWE que recibieron un bolo intravenoso de una combinación de 2 mg de neostigmina y 0,4 mg de glicopirrolato (barra rayada) o solución salina normal (barra punteada).

La FIG. 4 muestra un gráfico de las puntuaciones de evacuación intestinal de trece sujetos parapléjicos o tetrapléjicos con DWE que recibieron un bolo intravenoso de 2 mg de neostigmina sola (barra negra) o una combinación de 2 mg de neostigmina y 0,4 mg de glicopirrolato (barra rayada).

La FIG. 5 muestra un gráfico del porcentaje de sujetos parapléjicos o tetrapléjicos (13 en total) que tienen una puntuación de evacuación intestinal superior a 3 después de recibir un bolo intravenoso de 2 mg de neostigmina sola (barra negra) o una combinación de 2 mg de neostigmina y 0,4 mg de glicopirrolato (barra rayada).

La FIG. 6 muestra un gráfico de la evolución temporal de la frecuencia cardíaca de trece sujetos parapléjicos o tetrapléjicos con DWE que recibieron un bolo intravenoso de 2 mg de neostigmina sola (línea negra) o una combinación de 2 mg de neostigmina y 0,4 mg de glicopirrolato (línea gris).

La FIG. 7 muestra un gráfico de la frecuencia cardíaca más baja medida en trece sujetos parapléjicos o tetrapléjicos con DWE que recibieron un bolo intravenoso de 2 mg de neostigmina sola (barra negra) o una combinación de 2 mg de neostigmina y 0,4 mg de glicopirrolato (barra rayada).

La FIG. 8 muestra un gráfico de los efectos de 2 mg de neostigmina (barra negra) y una combinación de 2 mg de neostigmina y 0,4 mg de glicopirrolato (barra rayada) sobre la resistencia total de las vías respiratorias en trece sujetos parapléjicos o tetrapléjicos con DWE medidos mediante la técnica de oscilación forzada utilizando oscilaciones de 5 Hz.

La FIG. 9 muestra un gráfico de los efectos de 2 mg de neostigmina (barra negra) y una combinación de 2 mg de neostigmina y 0,4 mg de glicopirrolato (barra rayada) sobre la resistencia de las vías respiratorias centrales en trece sujetos parapléjicos o tetrapléjicos con DWE medidos mediante la técnica de oscilación forzada utilizando oscilaciones de 20 Hz.

La FIG. 10 es un diagrama de bloques que ilustra un ejemplo de sistema por cable o inalámbrico habilitado para procesador 550 que puede utilizarse en conexión con varias formas de realización descritas en este documento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

I. Introducción

Cualquier referencia al método de tratamiento debe interpretarse como una referencia al uso en un método de tratamiento. Esta memoria descriptiva describe métodos de cuidado intestinal para sujetos que tienen pseudoobstrucción intestinal crónica. Dichos métodos incluyen la administración crónica al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de fármacos que incluye un inhibidor de la acetilcolinesterasa y un agente anticolinérgico. En formas de realización particulares, la administración crónica se produce al menos una

vez por semana o al menos tres veces por semana durante un período de al menos un mes o durante un período de al menos seis meses.

De acuerdo con la invención, el inhibidor de la acetilcolinesterasa es la neostigmina y el agente anticolinérgico es el glicopirrolato.

En algunos métodos, una cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación de fármacos es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 mg de neostigmina y de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 0,4 mg de glicopirrolato. De acuerdo con la invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación de fármacos es una proporción de neostigmina por glicopirrolato de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 en peso, o en métodos más particulares, de aproximadamente 5:1 en peso.

En algunos métodos, la pseudoobstrucción intestinal es un efecto de lesión de la médula espinal, esclerosis lateral amiotrófica, espina bífida, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson o demencia. En métodos particulares, la pseudoobstrucción intestinal es un efecto de lesión de la médula espinal, como por ejemplo paraplejía o tetraplejía.

En ejemplos particulares de los métodos descritos, el inhibidor de la acetilcolinesterasa y el agente anticolinérgico se administran aproximadamente al mismo tiempo. En otros métodos, el agente anticolinérgico se administra después del inhibidor de la acetilcolinesterasa, por ejemplo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 minutos después del inhibidor de la acetilcolinesterasa.

El método de administración del inhibidor de la acetilcolinesterasa o del agente anticolinérgico es la iontoforesis, por ejemplo, utilizando un dispositivo de administración de iontoforesis como por ejemplo Dynatron iBox™. También se describen en este documento métodos de cuidado intestinal para un sujeto con pseudoobstrucción intestinal crónica, que incluye la identificación de un sujeto que tiene pseudoobstrucción intestinal crónica como efecto de una lesión de la médula espinal; coadministrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de fármacos que comprende neostigmina y glicopirrolato en una proporción de 5:1 en peso. En formas de realización particulares, la combinación de fármacos se administra periódicamente, por ejemplo, al menos una vez por semana y hasta una vez al día o más, durante al menos un mes o más, por ejemplo, al menos seis meses.

De acuerdo con la invención, las composiciones farmacéuticas incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de neostigmina y glicopirrolato en una proporción en peso de neostigmina por glicopirrolato de 2,5:1 a 10:1. En determinadas formas de realización, la proporción en peso de neostigmina por glicopirrolato es de aproximadamente 5:1. En otras formas de realización, la composición farmacéutica incluye alrededor de 1 mg a alrededor de 2 mg de neostigmina y alrededor de 0,2 mg a alrededor de 0,4 mg de glicopirrolato, o más específicamente alrededor de 2 mg de neostigmina y alrededor de 0,4 mg de glicopirrolato.

Abreviaturas:

BMP: latidos por minuto

DWE: dificultad con la evacuación

GI: gastrointestinal

FC: frecuencia cardíaca

IM: intramuscular (ly)

IV: intravenoso (ly)

SCI: lesión de la médula espinal

SI: espina intacta

III. Términos

A menos que se indique lo contrario, los términos técnicos se utilizan de acuerdo con el uso convencional. Con el fin de facilitar la revisión de las diversas formas de realización de la invención, se proporcionan las siguientes explicaciones de términos específicos:

Acetilcolina: un éster de ácido acético de la colina, que sirve como neurotransmisor en las uniones mioneurales de los músculos estriados, en las células ectoras autonómicas inervadas por los nervios parasimpáticos, en las sinapsis preganglionares de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático, y en varios puntos del sistema nervioso central.

Acetilcolinesterasa: una enzima que cataliza la escisión de la acetilcolina en colina y acetato. La acción de la acetilcolinesterasa en la hendidura sináptica suprime el efecto neurotransmisor de la acetilcolina en la célula postsináptica.

Inhibidor de la acetilcolinesterasa: un agente que interfiere con la actividad enzimática de la acetilcolinesterasa, lo que tiene como resultado, por ejemplo, en acumulaciones locales de acetilcolina en las sinapsis donde la

acetilcolina sirve como neurotransmisor. Los inhibidores de acetilcolinesterasa representativos son neostigmina, fisostigmina, ambenonio, piridostigmina, edrofonio, demecario, ecotiofato o pralidoxima.

5 Agente: cualquier sustancia, incluidos, pero sin limitarse a, un anticuerpo, un compuesto químico, una molécula, un peptidomimético o una proteína.

10 Agente anticolinérgico: agentes que suprimen los efectos de la acetilcolina en el sistema nervioso. Los fármacos con efectos anticolinérgicos inhiben la secreción de ácido en el estómago, retrasan el paso de los alimentos a través del sistema digestivo, inhiben la producción de saliva, sudor y secreciones bronquiales, y aumentan la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Los efectos adversos de estos medicamentos incluyen boca seca, estreñimiento, dificultad para orinar, confusión, empeoramiento del glaucoma, visión borrosa y problemas de memoria a corto plazo. Los agentes anticolinérgicos representativos incluyen, por ejemplo, anisotropina, atropina, clidinio, dicitolmina, glicopirrolato, hexociclo, homatropina, hiosciamina, ipratropio, isopropamida, mepenzolato, metantelina, metescopolamina, oxifenciclina, oxifenonio, pirenzepina, propantelina, escopolamina o tridihexetilo.

15 Bradicardia: un término generalmente utilizado para referirse a la disminución de la frecuencia cardíaca. La bradicardia se puede definir en términos de números absolutos o relativos de latidos cardíacos por minuto (BPM) o en términos sintomáticos. Tal como se utiliza en el presente documento, "bradicardia absoluta" significa ralentización del ritmo cardíaco a menos de un número especificado de BPM; por ejemplo, la disminución de la frecuencia cardíaca a menos de aproximadamente 60 BPM, o a menos de aproximadamente 58 BPM, o a menos de aproximadamente 55 BPM, o a menos de aproximadamente 52 BPM, o a menos de aproximadamente 50 BPM, o a menos de aproximadamente 48 BPM. "Bradicardia relativa" significa que la frecuencia cardíaca de referencia de un sujeto en particular ha disminuido en un número específico de BPM o en un porcentaje específico. La "frecuencia cardíaca de referencia" es la frecuencia cardíaca de un sujeto antes de una perturbación en el sujeto que afecta la frecuencia cardíaca; por ejemplo, la frecuencia cardíaca de un sujeto antes de la administración de un inhibidor de la acetilcolinesterasa, como por ejemplo neostigmina, que provoca una disminución de la frecuencia cardíaca. En algunos ejemplos de bradicardia relativa, la frecuencia cardíaca de un sujeto puede disminuir aproximadamente 5 BPM por debajo de la frecuencia cardíaca de referencia, o aproximadamente 7 BPM por debajo de la frecuencia cardíaca de referencia, o aproximadamente 10 BPM por debajo de la frecuencia cardíaca de referencia, o aproximadamente 12 BPM por debajo de la frecuencia cardíaca de referencia, o aproximadamente 15 BPM por debajo de la frecuencia cardíaca de referencia. En otros ejemplos de bradicardia relativa, la frecuencia cardíaca de referencia en un sujeto puede disminuir en aproximadamente un 5 %, o aproximadamente un 7 %, o aproximadamente un 10 %, o aproximadamente un 12 %, o aproximadamente un 15 %, o aproximadamente un 20 %, o aproximadamente un 25 %, o aproximadamente un 30 %, o aproximadamente un 35 %, o aproximadamente un 40 % o aproximadamente un 50 %. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "bradicardia sintomática" no se limita a ningún ritmo cardíaco específico o disminución del ritmo cardíaco; por el contrario, la bradicardia sintomática describe una frecuencia cardíaca más lenta que se acompaña de hipotensión (por ejemplo, la presión arterial sistólica cae un 25 % o más), mareos, fatiga extrema, dificultad para respirar y/o desmayos (es decir, síncope). En algunos ejemplos específicos de bradicardia sintomática, un sujeto experimenta únicamente hipotensión. En algunos ejemplos específicos de bradicardia sintomática, un sujeto experimenta solo mareos. En otros ejemplos de bradicardia sintomática, un sujeto experimenta hipotensión y mareos. En otros ejemplos de bradicardia sintomática, un sujeto experimenta mareos y desmayos. En otros ejemplos más de bradicardia sintomática, un sujeto experimenta mareos y dificultad para respirar. Tal como se utiliza en el presente documento, "bradicardia sustancial" es bradicardia en la que la frecuencia cardíaca se reduce a menos de 45 BPM, o en la que la frecuencia cardíaca de un sujeto disminuye 20 BPM por debajo de la frecuencia cardíaca de referencia, o en la que la frecuencia cardíaca de referencia en un sujeto disminuye en un 25 % o en la que no se observan síntomas de bradicardia sintomática.

50 Administración crónica [de una combinación de fármacos]: la administración prolongada de dosis separadas de una combinación de fármacos a un sujeto durante un período de tiempo. La administración prolongada puede producirse a intervalos prescritos regulares o a intervalos irregulares (por ejemplo, según sea necesario). Por ejemplo, una combinación de fármacos administrada crónicamente puede administrarse al menos dos veces al día, al menos a diario, al menos cinco veces por semana, al menos tres veces por semana, al menos dos veces por semana, al menos una vez por semana o al menos una vez cada 10 días durante al menos dos administraciones, al menos 5 administraciones, al menos 10 administraciones, al menos 25 administraciones, al menos 50 administraciones, al menos 100 administraciones o al menos 500 administraciones. En consecuencia, la administración crónica de una combinación de fármacos puede prolongarse durante semanas, meses o años; por ejemplo, al menos dos semanas, al menos un mes, al menos dos meses, al menos tres meses, al menos seis meses, al menos un año, al menos cinco años o toda la vida de un sujeto. En formas de realización particulares de los métodos descritos, se administra crónicamente una combinación de un inhibidor de la acetilcolinesterasa (como por ejemplo la neostigmina) y un agente anticolinérgico (como por ejemplo el glicopirrolato) al menos diariamente durante al menos dos semanas, o al menos tres veces por semana durante al menos un mes, o al menos tres veces por semana durante al menos seis meses, o al menos tres veces por semana durante un año, o al menos tres veces por semana durante la vida de un sujeto, o al menos cinco veces por semana durante toda la vida de un sujeto.

Coadministración: administración de dos o más agentes sustancialmente al mismo tiempo en las mismas formas de dosificación o en formas separadas.

5 Demencia: trastorno mental orgánico adquirido con pérdida de las capacidades intelectuales de gravedad suficiente para interferir con el funcionamiento social o laboral. La disfunción afecta, por ejemplo, a la memoria, el comportamiento, la personalidad, el juicio, la atención, las relaciones espaciales, el lenguaje, el pensamiento abstracto y otras funciones ejecutivas. El declive intelectual suele ser progresivo, e inicialmente respeta el nivel de conciencia. Las demencias representativas incluyen, por ejemplo, demencia multiinfarto (como efecto de, por ejemplo, múltiples accidentes cerebrovasculares) y enfermedad de Alzheimer.

Dificultad con la evacuación (o DWE): la incapacidad para iniciar la defecación, esfuerzo para defecar o evacuación incompleta de la materia fecal.

15 Forma de dosificación: la forma física de una preparación farmacéutica, que contiene cantidades de uno o más medicamentos y, en general, pero no necesariamente, uno o más ingredientes adicionales. Las formas de dosificación incluyen, por ejemplo, inyectables, cápsulas, linimentos, ungüentos, soluciones, polvos, tabletas, supositorios, aerosoles transnasales y tabletas o gotas sublinguales.

20 Combinación de fármacos: una combinación física y/o funcional de dos o más fármacos. Los fármacos de una combinación de fármacos pueden incluirse juntos en una sola forma de dosificación, como por ejemplo en un supositorio rectal, un inyectable, un aerosol transnasal, una tableta o gotas sublinguales, una formulación oral o un parche transdérmico; en cuyo caso, la combinación de fármacos se administraría con mayor frecuencia simultáneamente. Por ejemplo, una combinación de fármacos que comprende un inhibidor de la acetilcolinesterasa y un agente anticolinérgico se puede combinar en un solo inyectable, que se administra por inyección intravenosa o intramuscular. Alternativamente, los fármacos de una combinación de fármacos pueden proporcionarse en formas de dosificación diferentes o separadas, como por ejemplo en dos inyectables separados, o en un supositorio rectal y un inyectable, o en un supositorio rectal y una tableta sublingual. Se contempla cualquier combinación de formas de dosificación siempre que los fármacos de la combinación de fármacos se administren de una manera y en un momento que permita que los fármacos de la combinación traten la seudoobstrucción intestinal crónica sin bradicardia sustancial, por ejemplo, sin bradicardia sintomática. Por ejemplo, una combinación de fármacos que comprende un inhibidor de acetilcolinesterasa y un agente anticolinérgico se puede administrar inyectando primero el inhibidor de acetilcolinesterasa por vía intravenosa (o intramuscular) y a continuación, después de aproximadamente 1 a 10 minutos, inyectando el agente anticolinérgico por vía intravenosa (o intramuscular).

35 Glicopirrolato (también conocido como glicopirronio): un agente que pertenece a la clase de fármacos denominados agentes anticolinérgicos, o más específicamente a la clase de fármacos conocidos como antagonistas muscarínicos, o incluso más específicamente a la clase de fármacos conocidos como antagonistas muscarínicos cuaternarios sintéticos. El nombre químico de una forma de glicopirrolato es pirrolidinio 3-
40 ((ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi) 1, 1-dimetilbromuro.

Composición inyectable: una composición fluida farmacéuticamente aceptable que comprende al menos un ingrediente activo, por ejemplo, un inhibidor de acetilcolinesterasa (como por ejemplo neostigmina), un agente anticolinérgico (como por ejemplo glicopirrolato) o una combinación de un inhibidor de acetilcolinesterasa y un agente anticolinérgico (como por ejemplo una combinación de neostigmina y glicopirrolato). El ingrediente activo normalmente se disuelve o suspende en un vehículo fisiológicamente aceptable, y la composición puede comprender adicionalmente una o más sustancias auxiliares no tóxicas, como por ejemplo agentes emulsionantes, conservantes, agentes tamponadores del pH y similares. Dichas composiciones inyectables, que pueden utilizarse con ciertas formas de realización de las combinaciones de fármacos descritas en el presente documento, son formulaciones convencionales y apropiadas bien conocidas en la técnica.

Pseudoobstrucción intestinal (o pseudoobstrucción): una afección caracterizada por signos y síntomas que generalmente son indicativos de obstrucción intestinal, como por ejemplo distensión intestinal, estreñimiento y dolor abdominal, pero que se producen en ausencia de un bloqueo mecánico real. La "pseudoobstrucción intestinal aguda" es una aparición relativamente rápida, intensa y de corta duración de seudoobstrucción intestinal. La "pseudoobstrucción intestinal crónica" es una seudoobstrucción intestinal persistente y recurrente, tal como ocurre, por ejemplo, como resultado de una lesión de la médula espinal, esclerosis lateral amiotrófica, espina bífida o esclerosis múltiple. A diferencia de la afección aguda, la seudoobstrucción intestinal crónica reaparece persistentemente incluso después de un único tratamiento de evacuación intestinal, por ejemplo, el tratamiento con la combinación de un inhibidor de la acetilcolinesterasa (como por ejemplo la neostigmina) y un agente anticolinérgico (como por ejemplo el glicopirrolato). En ejemplos particulares, la pseudoobstrucción intestinal crónica persiste durante al menos dos semanas y, en muchos casos, persiste durante al menos un mes, al menos seis meses, al menos un año o incluso durante toda la vida.

Antagonista muscarínico: una clase de fármacos que se unen a los receptores colinérgicos muscarínicos, pero no los activan, y por lo tanto bloquean las acciones de la acetilcolina endógena o los agonistas exógenos. Los antagonistas muscarínicos son una clase de fármacos anticolinérgicos. Los antagonistas muscarínicos pueden tener efectos generalizados que incluyen acciones sobre el iris y el músculo ciliar del ojo, el corazón y los vasos sanguíneos, las secreciones del tracto respiratorio, el sistema GI y las glándulas salivales, la motilidad GI, el tono de la vejiga urinaria y el sistema nervioso central. Los antagonistas muscarínicos representativos incluyen, por ejemplo, anisotropina, atropina, belladona, dicitomina de clidinio, glicopirrolato, homatropina, hiosciamina, hiosciamina, isopropamida, mepenzolato, metantelina, metescopolamina, oxifenciclimina, pirenzepina, propantelina, escopolamina y tridihexetilo.

Neostigmina: un fármaco que pertenece a la clase más amplia de agentes llamados inhibidores de la acetilcolinesterasa. Una forma del fármaco, comúnmente llamada bromuro de neostigmina, tiene el nombre químico de bromuro de (m-hidroxifenil) trimetilamonio dimetilcarbamato. Otra forma del fármaco, comúnmente llamada neostigmina metil sulfato, tiene el nombre químico (m-hidroxifenil) trimetilamonio metil sulfato dimetilcarbamato.

Parenteral: administrado fuera del intestino, por ejemplo, no a través del tracto alimentario. Generalmente, las formulaciones parenterales son aquellas que se administrarán a través de cualquier modo posible excepto por ingestión. Este término se refiere, por ejemplo, a inyecciones, administradas por vía intravenosa, intratecal, intramuscular, intraperitoneal o subcutánea, supositorios rectales, gotas o comprimidos sublinguales y varias aplicaciones superficiales que incluyen aplicaciones intranasales, intradérmicas y tópicas. Se prefiere la administración parenteral de algunos fármacos para evitar la degradación del fármaco en el tracto gastrointestinal y/o para proporcionar una absorción o aplicación rápida y/o localizada.

Agente farmacéutico (o fármaco): un compuesto químico u otra composición capaz de inducir un efecto terapéutico o profiláctico deseado cuando se administra adecuadamente a un sujeto.

Lesión de la médula espinal: cualquier lesión de los elementos neurales dentro del canal espinal. La lesión de la médula espinal puede ser resultado de un traumatismo (por ejemplo, contusión, compresión o laceración) o de una enfermedad de la columna vertebral o de la propia médula espinal. La mayoría de las lesiones de la médula espinal son el resultado de un traumatismo en la columna vertebral. Estas lesiones pueden afectar la capacidad de la médula espinal para enviar y recibir mensajes del cerebro a los sistemas del cuerpo que controlan la función sensorial, motora y autonómica por debajo del nivel de la lesión.

La lesión de la médula espinal puede clasificarse como "completa", cuando el daño nervioso obstruye todas las señales que llegan del cerebro a las partes del cuerpo debajo de la lesión, o "incompleta", cuando solo algunas de las señales están obstruidas. En una lesión incompleta, la cantidad y el tipo de mensaje que puede pasar entre el cerebro y las partes del cuerpo dependerá de cuántos nervios no hayan sido dañados. El nivel vertebral en el que se produce la lesión de la médula espinal suele utilizarse como punto de referencia. Cuanto más cerca esté la lesión del cerebro, mayor será la pérdida de función.

Las personas con paraplejía o tetraplejía son ejemplos de personas con lesión de la médula espinal. Se dice que una persona tiene paraplejía cuando ha perdido la sensibilidad y no puede mover las partes inferiores del cuerpo. Una persona con tetraplejía (o tetraplejía) ha perdido el movimiento y la sensación tanto en la parte superior como en la inferior del cuerpo.

Sujeto: organismos vertebrados multicelulares vivos, una categoría que incluye sujetos tanto seres humanos como veterinarios, por ejemplo, mamíferos, roedores y aves.

Cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de fármacos: la cantidad de cada uno de los agentes especificados en una combinación de fármacos específica que es suficiente para lograr un efecto deseado en un sujeto que está siendo tratado. Por ejemplo, esta puede ser la cantidad de un inhibidor de la acetilcolinesterasa (como por ejemplo la neostigmina) y la cantidad de un agente anticolinérgico (como por ejemplo el glicopirrolato) que cuando se combinan son suficientes para inducir un episodio de evacuación intestinal sin bradicardia sustancial (ya sea bradicardia absoluta, relativa o sintomática) en un sujeto con pseudoobstrucción intestinal crónica. En el presente documento se describen combinaciones específicas de fármacos útiles para tratar la pseudoobstrucción intestinal crónica. En condiciones ideales, una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de fármacos incluye las cantidades de los fármacos combinados suficientes para inducir un episodio de evacuación intestinal sin provocar bradicardia u otro efecto secundario sustancial en el sujeto que está siendo tratado. Sin embargo, la cantidad eficaz de una combinación de fármacos descrita en el presente documento dependerá del sujeto que está siendo tratado, la gravedad de la afección y la forma de administración de la composición terapéutica.

Se pretende administrar una cantidad eficaz de una combinación de fármacos para inducir un único evento de evacuación intestinal; sin embargo, se contempla que se puede administrar más de una dosis para provocar una única evacuación intestinal según sea necesario. Las dosis regulares, por ejemplo, al menos dos veces al día, al

menos a diario, al menos tres veces a la semana, al menos dos veces a la semana, al menos una vez a la semana, al menos una vez cada 10 días, al menos una vez cada 14 días o al menos una vez cada 20 días se contemplan como necesarias para el cuidado intestinal en una circunstancia particular. Sin embargo, la frecuencia de administración dependerá de la preparación aplicada, el sujeto que se trata, la gravedad y el tipo de afección y la forma de administración del compuesto.

Formulación transdérmica: una formulación de un fármaco o combinación de fármacos que promueve la absorción del/de los fármaco(s) desde la piel (también llamado parche cutáneo).

Repositorio de eliminación de desechos: cualquier recipiente o lugar donde se puedan recoger excrementos intestinales, por ejemplo, pañal, orinal, bolsa de colostomía o inodoro.

A menos que se explique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Los términos singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. De manera similar, la palabra "o" pretende incluir "y" a menos que el contexto indique claramente lo contrario. "Que comprende" significa "que incluye". Por lo tanto, "que comprende A o B" significa "que incluye A o B" o "que incluye A y B". Aunque se pueden utilizar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en este documento en la práctica o prueba de la presente invención, a continuación se describen métodos y materiales adecuados. Todas las publicaciones, solicitudes de patentes, patentes y otras referencias mencionadas en este documento se incorporan como referencia en su totalidad. En caso de conflicto, prevalecerá la presente memoria descriptiva, incluidas las explicaciones de los términos. Además, los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden ser limitativos.

IV. Indicaciones terapéuticas y diagnóstico

Esta descripción proporciona métodos y composiciones para el tratamiento de la pseudoobstrucción intestinal crónica. El sujeto a tratar es normalmente un mamífero y preferiblemente un ser humano. El diagnóstico de la pseudoobstrucción intestinal crónica está dentro del conocimiento de los expertos en la técnica. Ciertas características clínicas de la pseudoobstrucción intestinal crónica y las medidas de diagnóstico sugeridas se describen en este documento; sin embargo, un experto en la técnica reconocerá que otras características clínicas y pruebas de diagnóstico pueden ser útiles para identificar sujetos con pseudoobstrucción intestinal crónica.

Las características clínicas de la pseudoobstrucción intestinal crónica suelen incluir náuseas, vómitos, saciedad temprana, molestias abdominales, distensión, hinchazón y anorexia, que es persistente y recurrente. Si la estasis y los vómitos son problemas significativos, puede haber una pérdida de peso considerable y pueden producirse alteraciones de las reservas de minerales y vitaminas.

Uno o más de los síntomas de pseudoobstrucción intestinal crónica persisten durante al menos un mes, al menos dos meses, al menos tres meses, al menos seis meses, al menos un año, al menos 5 años, o durante toda la vida del sujeto. Aunque uno o más de los síntomas de la pseudoobstrucción intestinal crónica pueden aliviarse de forma aguda con un solo tratamiento, al menos un síntoma característico de la afección se repite al menos una vez y normalmente muchas veces a lo largo de la vida del sujeto. Después de un único tratamiento para aliviar al menos un síntoma de pseudoobstrucción intestinal crónica, al menos un síntoma característico de la afección reaparece, por ejemplo, en al menos un día de tratamiento, en al menos dos días de tratamiento, en al menos tres días de tratamiento, en al menos cinco días de tratamiento, en al menos una semana de tratamiento, en al menos dos semanas de tratamiento o en al menos un mes de tratamiento.

En el diagnóstico de la pseudoobstrucción intestinal crónica es habitual descartar la presencia de obstrucción mecánica del intestino. La endoscopia (o más específicamente, la colonoscopia) y/o una radiografía del intestino delgado son métodos representativos que pueden ser utilizados para excluir la obstrucción mecánica como causa de los síntomas observados clínicamente. Una tomografía computarizada del abdomen también puede ser útil para determinar si existe una obstrucción intestinal mecánica.

El diagnóstico de pseudoobstrucción intestinal crónica puede, pero no necesariamente, confirmarse mediante pruebas funcionales. Por ejemplo, se puede realizar un perfil de tránsito del estómago o del intestino delgado, o de ambos. Estas pruebas pueden ser particularmente útiles cuando la exploración se realiza inmediatamente después de la ingestión de una comida radiomarcada y a continuación 2, 4 y 6 horas más tarde.

La manometría gastrointestinal superior, utilizando un tubo multilumen con sensores colocados estratégicamente en el estómago distal y el intestino delgado proximal, puede ser útil para diferenciar entre procesos neuropáticos y miopáticos que dan como resultado una pseudoobstrucción intestinal crónica. Las condiciones neuropáticas se caracterizan por una amplitud de contracción normal pero una actividad contráctil descoordinada a nivel del estómago y el intestino delgado. El perfil de presión neuropático muestra una reducción en la frecuencia de las contracciones, con amplitud de contracción normal a nivel del estómago (hipomotilidad antral) o anomalías en

la propagación o coordinación de complejos motores migratorios en ayunas o patrones motores posprandiales. Las condiciones miopáticas se caracterizan por una amplitud de contracción marcadamente reducida pero una actividad contráctil bien coordinada.

5 En presencia de un patrón neuropático de actividad motora en el intestino delgado, puede ser útil realizar pruebas de función autónoma. Las pruebas autonómicas pueden identificar la presencia de neuropatías simpáticas adrenérgicas, simpáticas colinérgicas o vagales. Estas anomalías se revelan por hipotensión ortostática, cambios en los niveles de norepinefrina en plasma cuando el paciente está en posición supina y de pie, pruebas
10 cuantitativas anormales del reflejo axónico sudomotor y pruebas anormales de la función vagal (por ejemplo, el cambio del intervalo cardíaco durante la respiración profunda y la respuesta del polipéptido pancreático plasmático a la alimentación simulada modificada).

La pseudoobstrucción intestinal crónica es una condición clínica que se cree que tiene múltiples etiologías. La causa particular de la afección no es crítica para la práctica de los métodos y el uso de las composiciones descritas en el
15 presente documento, siempre que se pueda lograr la evacuación intestinal continua en el sujeto como se describe. La pseudoobstrucción intestinal crónica puede surgir, por ejemplo, como resultado de procesos neuropáticos que afectan a los nervios entéricos y extrínsecos, y procesos miopáticos que afectan al músculo liso.

Los procesos que involucran el sistema nervioso extrínseco incluyen neuropatía autonómica diabética, amiloidosis y un síndrome paraneoplásico generalmente asociado con carcinoma de células pequeñas de pulmón. La vagotomía quirúrgica también altera estos nervios. El uso de ciertos medicamentos, como por ejemplo agonistas α 2-adrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio, fármacos anticolinérgicos o agentes opiáceos (por
20 ejemplo, antidepresivos tricíclicos, nifedipina, analgésicos narcóticos y antihipertensivos como por ejemplo la clonidina), puede provocar una pseudoobstrucción intestinal crónica.

Los trastornos del sistema nervioso entérico que pueden provocar una pseudoobstrucción intestinal crónica pueden ser el resultado de un proceso degenerativo, inmunitario o inflamatorio. Aunque rara vez se puede determinar la causa, la pseudoobstrucción intestinal crónica puede ser inducida por el virus de Norwalk, el citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr. También se han identificado trastornos degenerativos asociados con la infiltración del plexo
30 mientérico con células inflamatorias, incluidos los eosinófilos. Se cree que la pseudoobstrucción intestinal crónica idiopática se produce en pacientes en los que no existe una alteración del control neural extrínseco ni una causa subyacente de la anomalía neural entérica.

Las alteraciones del músculo liso, incluida la esclerosis sistémica progresiva y la amiloidosis, pueden provocar una pseudoobstrucción intestinal crónica. A veces, la dermatomiositis, la distrofia miotónica y los trastornos musculares metabólicos, como por ejemplo la miopatía mitocondrial, pueden ser causas.

Se cree que los métodos y composiciones descritos en el presente documento son útiles para tratar la pseudoobstrucción intestinal crónica que surge de o en asociación con la siguiente lista no exclusiva de afecciones:
40 estreñimiento crónico, estreñimiento, distensión abdominal idiopática, dolor abdominal, calambres abdominales, síndrome del intestino irritable, megacolon asociado con hipotiroidismo, hipomotilidad del colon asociada con diabetes mellitus, trastornos neurológicos, trastornos miopáticos, trastornos de hipomotilidad geriátricos, derivación yeyunal-ileal con megacolon secundario, hipo motilidad asociada con quimioterapia contra el cáncer, hipomotilidad asociada con quemaduras graves y otras tensiones importantes, hipomotilidad asociada con síndromes de
45 depresión, enfermedad de Parkinson y otros trastornos neurodegenerativos, distensión intestinal posoperatoria, lesión de la médula espinal, esclerosis lateral amiotrófica, espina bífida, esclerosis múltiple, demencia y otras afecciones patológicas.

50 V. Métodos de uso

El método descrito en el presente documento comprende la administración por iontoforesis de una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de fármacos que comprende un inhibidor de la acetilcolinesterasa y un agente anticolinérgico a un sujeto que tiene una pseudoobstrucción intestinal crónica. Por ejemplo, un dispositivo de iontoforesis aplica una corriente positiva de aproximadamente 4,0 mA por minuto durante 10 minutos a través
55 de la piel de un sujeto en presencia de uno o más parches de iontoforesis impregnados con los agentes farmacológicos en una proporción de peso de 5:1. En una forma de realización, el uno o más parches de iontoforesis se impregnan con hasta 15 mg de neostigmina y hasta 3 mg de glicopirrolato. En una forma de realización alternativa, el uno o más parches de iontoforesis se impregnan con hasta 10 mg de neostigmina y hasta 2 mg de glicopirrolato. La Tabla 1 a continuación ilustra una comparación de la administración de iontoforesis en
60 dosis bajas y altas en relación con la administración intravenosa de la combinación de fármacos.

Tabla 1

Datos	Administración intravenosa (IV)	Administración transdérmica-dosis baja	Administración transdérmica-dosis alta
Dosis actuales	NEO: 0,03 mg/kg GLI: 0,006 mg/kg	NEO: 0,05 mg/kg GLI: 0,01 mg/kg	NEO: 0,07 mg/kg GLY: 0,014 mg/kg
Nº de Sujetos	N=21	N=18	N=13
Nº de evacuaciones intestinales	N=16	N=5	N=5
Tiempo medio de evacuación intestinal	t=21 minutos	t=36 minutos	t= 45 minutos
Nº de respondedores biológicos (evacuaciones intestinales y evacuaciones no intestinales)	N=20	N = 12	N=11
Síntomas comunes	Contracciones faciales, boca seca, calambres y distensión abdominales	Contracciones faciales, boca seca, calambres y distensión abdominales	Contracciones faciales, boca seca, calambres y distensión abdominales

5 Aunque los métodos descritos se pueden usar profilácticamente en cualquier sujeto de un grupo demográfico con un riesgo significativo de pseudoobstrucción intestinal crónica, los sujetos se seleccionarán preferiblemente utilizando criterios más específicos, como por ejemplo un diagnóstico definitivo de pseudoobstrucción intestinal crónica. Por ejemplo, el tratamiento puede iniciarse (y continuarse tal como se describe en este documento) en un sujeto que tenga signos y síntomas de pseudoobstrucción intestinal crónica, como por ejemplo distensión intestinal persistente y recurrente, estreñimiento y dolor abdominal en ausencia de un bloqueo mecánico. En ejemplos particulares, el cuadro clínico sugerirá una pseudoobstrucción intestinal crónica, como en el caso de personas con lesión de la médula espinal, trastornos neurodegenerativos o miopatías.

10 Los inhibidores de la acetilcolinesterasa son bien conocidos en la técnica. Cualquier inhibidor de la acetilcolinesterasa puede causar contracciones del músculo liso en el intestino suficientes para inducir una única evacuación intestinal en un sujeto sin efectos secundarios tóxicos sustanciales en el sujeto. Los inhibidores de acetilcolinesterasa representativos incluyen neostigmina, fisostigmina, ambenonio, piridostigmina, edrofonio, demecario, ecotiofato y pralidoxima. De acuerdo con la invención, el inhibidor de la acetilcolinesterasa es la neostigmina.

15 Los agentes anticolinérgicos son igualmente bien conocidos en la técnica. Cualquier agente anticolinérgico es capaz de reducir los efectos secundarios cardíacos de un inhibidor de acetilcolinesterasa en un sujeto sin tener un efecto sustancial sobre el efecto del inhibidor de acetilcolinesterasa sobre la motilidad intestinal en el sujeto. Además, el agente anticolinérgico preferiblemente no tendrá efectos secundarios tóxicos sustanciales en el sujeto.

20 Los agentes anticolinérgicos representativos incluyen glicopirrolato, atropina, metescopolamina, homatropina, metantelina, propantelina, anisotropina, clidinio, hexociclo, isopropamida, mepenzolato, oxifenonio o tridihexetilo. De acuerdo con la invención, el agente anticolinérgico es el glicopirrolato.

25 Los métodos descritos contemplan una combinación de un inhibidor de acetilcolinesterasa y un agente anticolinérgico (individualmente, un fármaco y colectivamente, fármacos). Una combinación de los fármacos prevé una combinación física de los fármacos y/o una combinación funcional de los fármacos.

30 Una combinación física de un inhibidor de la acetilcolinesterasa y un agente anticolinérgico contempla los fármacos combinados en la misma forma de dosificación, como por ejemplo un parche de iontoforesis preimpregnado. Por ejemplo, algunos métodos contemplan que los fármacos se combinarán, en las dosis terapéuticamente eficaces, en una sola composición que está preimpregnada en un parche de iontoforesis y es modificable para la administración por iontoforesis.

35 Los métodos descritos en el presente documento también contemplan una combinación funcional de un inhibidor de la acetilcolinesterasa y un agente anticolinérgico, lo que no implica necesariamente una combinación física de los fármacos. En estas formas de realización, los fármacos tendrán formas de dosificación separadas, pero se administrarán de modo que tengan sustancialmente el mismo efecto terapéutico que si se administraran en la misma forma de dosificación. Por ejemplo, los fármacos pueden estar contenidos en diferentes parches de iontoforesis pero ser administrados al sujeto usando iontoforesis aproximadamente al mismo tiempo (es decir, administración conjunta). Alternativamente, el agente anticolinérgico puede administrarse en cualquier momento

después del inhibidor de la acetilcolinesterasa siempre que el agente anticolinérgico se administre en un marco de tiempo que sea suficiente para contrarrestar los efectos secundarios cardíacos del inhibidor de la acetilcolinesterasa. Por ejemplo, el agente anticolinérgico se puede administrar entre aproximadamente 1 minuto y aproximadamente 20 minutos, o aproximadamente 1 minuto y aproximadamente 10 minutos después del inhibidor de la acetilcolinesterasa. Más específicamente, el agente anticolinérgico puede administrarse no más de 1 minuto, no más de 2 minutos, no más de 5 minutos, no más de 7 minutos, no más de 10 minutos, no más de 12 minutos, no más de 15 minutos o no más de 20 minutos después del inhibidor de la acetilcolinesterasa.

Las combinaciones de fármacos descritas pueden administrarse mediante cualquier método de iontoforesis que proporcione la administración de cantidades terapéuticamente eficaces de los fármacos, por ejemplo, cantidades de aproximadamente miligramos (por ejemplo, 0,1 mg a 5 mg) del inhibidor de la acetilcolinesterasa y cantidades de aproximadamente miligramos (por ejemplo, 0,1 mg a 2,5 mg) del agente anticolinérgico en un período de tiempo de hasta un minuto a varios minutos, por ejemplo, dentro de aproximadamente 0,5 minutos, dentro de aproximadamente 1 minuto, dentro de unos 2 minutos, dentro de unos 3 minutos, dentro de unos 5 minutos, dentro de unos 7 minutos, dentro de unos 10 minutos o más.

En algunas formas de realización, la invención proporciona el cuidado intestinal de rutina para un sujeto. La frecuencia del cuidado intestinal para cada sujeto será determinada preferentemente por el sujeto, los proveedores de atención médica del sujeto, o por el sujeto en consulta con los proveedores de atención médica. Por ejemplo, el cuidado intestinal de rutina puede realizarse al menos una vez cada dos semanas, al menos una vez cada diez días, al menos una vez a la semana, al menos dos veces a la semana, al menos tres veces a la semana, al menos cuatro veces a la semana, al menos cinco veces a la semana, al menos seis veces a la semana, al menos una vez al día o al menos dos veces al día. La duración del tratamiento para la pseudoobstrucción intestinal crónica, como por ejemplo la pseudoobstrucción crónica secundaria a una lesión de la médula espinal, puede ser proporcional a la duración de la afección crónica y, en algunos ejemplos, es de al menos dos semanas, al menos un mes, al menos seis meses, al menos un año o durante toda la vida del sujeto.

Las dosis terapéuticamente efectivas de las combinaciones de fármacos descritas pueden ser determinadas por un experto en la técnica, con el objetivo de lograr un evento de evacuación intestinal sin bradicardia sustancial (por ejemplo, bradicardia sintomática) en un sujeto, por ejemplo, de forma programada compatible con el cuidado intestinal de rutina para el sujeto. Los intervalos de dosificación habituales para los inhibidores de la acetilcolina esterasa y los agentes anticolinérgicos clínicamente disponibles pueden obtenerse en Physicians' Desk Reference, 56ª edición (Mountvale, N.J.: Medical Economics Company, Inc., 2002).

Un ejemplo de un intervalo de dosificación para el inhibidor de acetilcolinesterasa, neostigmina, administrado por inyección por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea es, para cada modo de administración, hasta aproximadamente 5 mg, hasta aproximadamente 4 mg o hasta aproximadamente 2 mg en dosis únicas o divididas. Otros intervalos de dosificación representativos para la inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea de neostigmina incluyen, por ejemplo, en el intervalo de entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 5 mg IV, entre aproximadamente 0,2 mg y aproximadamente 4 mg, entre aproximadamente 0,3 mg y aproximadamente 3 mg, entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 2,0 mg en dosis únicas o divididas. En ejemplos particulares, las dosis de neostigmina incluyen, por ejemplo, 2 mg o 4 mg administrados por inyección intravenosa o intramuscular. En algunos sujetos, por ejemplo en niños, puede ser ventajoso administrar el inhibidor de acetilcolinesterasa por kilogramo de peso corporal; por ejemplo, en el intervalo de entre aproximadamente 1,4 µg/kg y aproximadamente 71 µg/kg, o entre aproximadamente 2,8 µg/kg y aproximadamente 57 µg/kg, o entre aproximadamente 4,3 µg/kg y aproximadamente 43 µg/kg, o entre aproximadamente 7,1 µg/kg y aproximadamente 29 µg/kg administrados por vía intravenosa o intramuscular en dosis únicas o divididas.

Un ejemplo de un intervalo de dosificación para el agente anticolinérgico, glicopirrolato, administrado por vía intravenosa o intramuscular es, para cada modo de administración, hasta aproximadamente 2,5 mg, hasta aproximadamente 1 mg, hasta aproximadamente 0,5 mg, hasta aproximadamente 0,4 mg o hasta aproximadamente 0,2 mg en dosis únicas o divididas. En algunos ejemplos, el glicopirrolato puede administrarse mediante inyección intramuscular en el intervalo de 0,001 mg a 0,01 mg/lb de peso corporal en dosis únicas o divididas o, por ejemplo, en dosis de 0,002 mg/lb de peso corporal. Otros intervalos de dosificación representativos para la inyección intravenosa o intramuscular de glicopirrolato incluyen, por ejemplo, en el intervalo de entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 2,5 mg, entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 1 mg, entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 0,5 mg, entre aproximadamente 0,2 mg y aproximadamente 0,4 mg en dosis únicas o divididas. En ejemplos particulares, las dosis de glicopirrolato incluyen, por ejemplo, 0,2 mg o 0,4 mg administrados por inyección intravenosa o intramuscular. En algunos sujetos, por ejemplo en niños, puede ser ventajoso administrar el agente anticolinérgico por kilogramo de peso corporal; por ejemplo, en el intervalo de entre aproximadamente 1,4 µg/kg y aproximadamente 38 µg/kg, o entre aproximadamente 1,4 µg/kg y aproximadamente 15 µg/kg, o entre aproximadamente 1,4 µg/kg y aproximadamente 7,1 µg/kg, o entre aproximadamente 2,8 µg/kg y aproximadamente 5,7 µg/kg administrados por vía intravenosa o intramuscular en dosis únicas o divididas.

En algunos ejemplos, el inhibidor de acetilcolinesterasa y el agente anticolinérgico se administran en una relación particular de inhibidor de acetilcolinesterasa por agente anticolinérgico en peso; por ejemplo, una relación de alrededor de 2,5:1 a alrededor de 10:1, de alrededor de 2,5:1 a alrededor de 7:1, de alrededor de 3:1 a alrededor de 5:1. Más en particular, en algunos ejemplos, la proporción en peso de inhibidor de acetilcolinesterasa por agente anticolinérgico es 5:1 (por ejemplo, 2 mg: 0,4 mg).

Tal como se ha descrito anteriormente, los métodos descritos prevén que un inhibidor de la acetilcolinesterasa y un agente anticolinérgico puedan (i) administrarse conjuntamente; o (ii) administrarse aproximadamente al mismo tiempo por modos de administración separados; o (iii) administrarse en momentos diferentes con la administración de un inhibidor de la acetilcolinesterasa precediendo a la de un agente anticolinérgico.

El nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto en particular pueden variar y dependerán de una variedad de factores, incluida la actividad del inhibidor de acetilcolinesterasa específico y/o el agente anticolinérgico, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de esos compuestos, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos y gravedad de la condición del paciente que se somete a la terapia.

Los métodos descritos pueden, pero no necesariamente, utilizarse en combinación con métodos tradicionales de cuidado intestinal, como por ejemplo laxantes, enemas y estimulación digital del recto. En algunos ejemplos, la estimulación digital del recto se aplicará al mismo tiempo que la administración de las combinaciones de fármacos descritas o un poco después, por ejemplo, dentro de aproximadamente 5 minutos de la administración del fármaco, o dentro de aproximadamente 10 minutos de la administración del fármaco, o dentro de aproximadamente 15 minutos de la administración del fármaco, o dentro de aproximadamente 20 minutos de la administración del fármaco, o dentro de aproximadamente 30 minutos de la administración del fármaco. La estimulación rectal digital en combinación con la terapia farmacológica descrita puede ser particularmente útil en pacientes cuyos esfínteres anales se contraen en respuesta a la administración de neostigmina; tal como puede ser el caso, por ejemplo, de algunas personas con lesiones medulares relativamente recientes.

VI. Composiciones farmacéuticas

Las combinaciones de fármacos descritas se administran a un sujeto en forma de una composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas que comprenden las combinaciones de fármacos descritas pueden fabricarse por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular de manera convencional utilizando uno o más vehículos, diluyentes, excipientes o auxiliares fisiológicamente aceptables (como por ejemplo agentes humectantes o emulsionantes, conservantes, agentes tamponadores de pH y similares, por ejemplo, acetato de sodio o monolaurato de sorbitán), que facilitan el procesamiento de los ingredientes activos en preparaciones que se pueden utilizar farmacéuticamente. Los ejemplos de composiciones y formulaciones adecuadas para la administración farmacéutica de los agentes aquí descritos se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, de E. W. Martin, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 15ª edición, 1975.

Las formulaciones sistémicas incluyen aquellas diseñadas para la administración por iontoforesis. Para la iontoforesis, los compuestos de la invención pueden formularse en soluciones acuosas, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles como por ejemplo solución de Hanks, solución de Ringer o tampón de solución salina fisiológica, y a continuación impregnarse en un parche de iontoforesis. La solución puede contener agentes de formulación como por ejemplo agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Alternativamente, los compuestos pueden estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, como por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de la impregnación en el parche de iontoforesis.

VIII. Kits

Las combinaciones de fármacos descritas en el presente documento pueden suministrarse en forma de kits para su uso en la prevención y/u otro tratamiento de un trastorno, afección o enfermedad (por ejemplo, pseudoobstrucción intestinal crónica). En dicho kit, se proporciona una cantidad clínicamente eficaz de una combinación de uno o más inhibidores de acetilcolinesterasa y uno o más agentes anticolinérgicos en uno o más parches de iontoforesis. En determinadas formas de realización, la combinación de fármacos se proporcionará en forma de una única composición farmacéutica.

En una forma de realización, se pueden proporcionar kits de autoadministración para el cuidado intestinal en el hogar. En una forma de realización, un kit de ejemplo para el cuidado intestinal en el hogar comprende un Dynatron iBox™ con electrodos iontoforéticos de alto rendimiento y un medicamento precargado. Dynatron iBox™ administra la corriente eléctrica necesaria para conducir el medicamento a través de la barrera de la piel y hacia los vasos sanguíneos microvasculares. Por lo general, solo se necesita un único Dynatron iBox™ para administrar la

combinación de fármacos. Sin embargo, dependiendo del peso y tamaño del paciente, puede ser deseable una segunda unidad para administrar una dosis más alta de los medicamentos en un marco de tiempo deseado. En una forma de realización, los electrodos de iontoforesis incluyen un parche preimpregnado y un único electrodo de retorno, que completa el circuito eléctrico. En una forma de realización, cada fármaco se impregna por separado en un parche de iontoforesis separado (por ejemplo, un primer parche para neostigmina y un segundo parche para glicopirrolato). De acuerdo con la concentración actual comercialmente disponible de los agentes farmacológicos, si el volumen deseado de medicación es mayor que la capacidad del parche de electrodo (actualmente 4 ml), se puede emplear simultáneamente un segundo electrodo con un segundo parche. En una forma de realización alternativa, ambos fármacos pueden preimpregnarse en un único parche de iontoforesis para una administración más sencilla de ambos agentes simultáneamente desde un único parche de electrodo. En dicha forma de realización, los agentes farmacológicos se impregnan en el parche de iontoforesis único a una concentración más alta.

Los kits también pueden incluir instrucciones, generalmente instrucciones escritas, para ayudar al usuario a tratar un trastorno, afección o enfermedad (por ejemplo, tratamiento de la pseudoobstrucción intestinal crónica) con la combinación de uno o más inhibidores de la acetilcolinesterasa y uno o más agentes anticolinérgicos. Las instrucciones pueden ser para el uso de la combinación de fármacos para cualquiera de los fines descritos en este documento. Dichas instrucciones se pueden proporcionar opcionalmente en un medio legible por computadora.

El (los) contenedor (es) en el/los que se suministra la combinación de fármacos puede ser cualquier contenedor convencional que sea capaz de contener la forma suministrada, por ejemplo, parches de iontoforesis. En algunas aplicaciones, la combinación de fármacos terapéuticos se puede proporcionar en cantidades de un solo uso medidas previamente en parches de iontoforesis individuales, normalmente desechables.

La cantidad de una combinación de fármacos suministrada en el kit puede ser cualquier cantidad adecuada, dependiendo, por ejemplo, del mercado al que se dirige el producto. Por ejemplo, si el kit está adaptado para uso clínico o doméstico, puede haber varios parches de iontoforesis de un solo uso que contengan la combinación de fármacos que pueden utilizarse para proporcionar varios tratamientos.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar ciertas características y/o formas de realización particulares. Estos ejemplos no deben interpretarse como una limitación de la invención a las características o formas de realización particulares descritas.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Disminución de la motilidad del colon después de una lesión de la médula espinal

Este ejemplo describe el efecto de la comida y el sueño sobre la motilidad del colon en personas con lesión de la médula espinal (SCI) en comparación con la columna intacta (SI). Este ejemplo demuestra que la motilidad del colon está disminuida en sujetos con SCI; por lo tanto, estos sujetos pueden beneficiarse de un enfoque terapéutico que aumente la contractilidad intestinal.

Métodos

Se investigaron ocho (8) sujetos con SCI (edad media de 59 años, duración media de la lesión de 17 años, 5 parapléjicos y 3 tetrapléjicos) y 6 sujetos con SI (edad media de 57 años). Cada sujeto con SCI se quejó de dificultad con la evacuación (DWE) al menos una vez en los 6 meses anteriores a la prueba.

La colonoscopia se realizó después de la preparación intestinal de rutina y todos los sujetos tuvieron exámenes normales. Después de la colonoscopia, el extremo proximal de un catéter transductor de presión de estado sólido (separado por 10 cm) se ató al ángulo esplénico usando endoclips (Olympus). A continuación, se permitió a los sujetos realizar sus actividades diarias habituales durante al menos 24 horas. Los datos de los catéteres se registraron en registradores portátiles Gaeltec (Medical Measurements Inc.). Los datos recopilados se cargaron en una computadora para su análisis.

El índice de motilidad (determinado por el software proporcionado con el sistema de registro portátil Gaeltec) se analizó 1 hora antes del desayuno, durante el desayuno, 1 hora después del desayuno, 1 hora antes de dormir, al inicio del sueño y 1 hora después del inicio del sueño. El índice de motilidad después de un promedio de 1 hora de sueño se utilizó como valor de referencia para cada sujeto. Se utilizó la prueba t de Student para determinar la diferencia significativa.

Resultados

5 El índice de motilidad determinado 1 hora antes del desayuno (3,6 vs. 9.3, $p < 0,01$), durante el desayuno (4,6 vs. 14.3, $p < 0,02$), y 1 hora después del desayuno (3,9 vs. 10.2, $p < 0,01$) fue significativamente menor para el grupo SCI en comparación con el grupo SI. La respuesta colónica posprandial fue significativa en ambos grupos; sin embargo, en el grupo de SCI, esta respuesta solo fue evidente en las derivaciones proximales y no en las distales. Asimismo, el índice de motilidad determinado 1 hora antes del inicio del sueño (3,5 vs. 8.7, $p < 0,0005$), al inicio del sueño (1,4 vs. 8.8, $p < 0,005$), y 1 hora después del inicio del sueño (4,5 vs. 17.8, $p < 0,001$) fue significativamente menor para el grupo SCI en comparación con el grupo SI. La depresión inducida por el sueño en el índice de motilidad fue más significativa en el grupo SCI ($p < 0,008$). Ambos grupos mostraron aumentos significativos en el índice de motilidad durante la excitación.

15 Este ejemplo demuestra que DWE en sujetos con SCI se correlaciona con motilidad colónica disminuida. El ejemplo demuestra además que el DWE puede deberse a una respuesta colónica posprandial fásica y a una depresión de la motilidad del colon inducida por el sueño más exagerada en individuos con LME.

Ejemplo 2 (comparativo)

20 Uso de terapia combinada de neostigmina y glicopirrolato para estimular la evacuación intestinal en seis sujetos con lesión de la médula espinal

Este ejemplo describe el uso de una combinación de neostigmina y glicopirrolato para estimular la evacuación intestinal en sujetos con SCI sin bradicardia concomitante.

25 Se evaluaron seis (6) sujetos con lesión de la médula espinal (tanto parapléjicos como tetrapléjicos). Los tiempos de cuidado intestinal fueron habitualmente de 1 a 2 horas 3 veces por semana en estos individuos. Después de la preparación del intestino y el establecimiento del acceso intravenoso, los sujetos fueron transferidos a una mesa de imágenes fluoroscópicas y, mientras estaban en posición supina, se les realizó una sigmoidoscopia flexible para la colocación de un catéter de motilidad de estado sólido en el colon descendente. El aparato de motilidad se adjuntó al colon mediante una técnica recientemente descrita que evita la migración de los sensores durante el estudio (Fajardo et al., *Gastrointest. Endosc.*, 51:199-201, 2000). Tanto la imagen fluoroscópica como el extremo externo del catéter se introdujeron en un sistema (Kay Elemetrics) que permitió la adquisición simultánea en tiempo real de imágenes fluoroscópicas y datos manométricos.

35 Bajo control fluoroscópico, se llenó el lado izquierdo del colon (desde el recto hasta el ángulo esplénico) con una pasta de avena y bario utilizando una jeringa vesical y se obtuvieron registros manométricos de referencia durante 5 minutos. Después de estas mediciones iniciales, a cada sujeto en orden aleatorio se le administró placebo o una combinación de neostigmina (1 mg administrado por vía intravenosa) y glicopirrolato (0,2 mg administrados por vía intramuscular). Después de cada administración, se recopilaron registros manométricos durante 30 minutos adicionales. El tiempo total de exposición fluoroscópica se limitó a 10 minutos.

45 Al final de cada período de medición, se aspiró la pasta de avena y bario residual para determinar el volumen "fecal" residual. Si un sujeto no lograba una respuesta completa a 1 mg de neostigmina y 0,2 mg de glicopirrolato, se trataba al sujeto en un día diferente usando una dosis más alta de neostigmina en la combinación de fármacos (es decir, 2 mg de neostigmina y 0,4 mg de glicopirrolato administrados por vía intramuscular). Los signos vitales (es decir, saturación de oxígeno, pulso y presión arterial) y el estado respiratorio (es decir, auscultación) de cada sujeto se monitorearon continuamente.

50 Dentro de los 10 minutos posteriores a la administración de la mezcla de neostigmina y glicopirrolato, todos los sujetos exhibieron contracciones colónicas de gran amplitud. Además, 5 de 6 de los sujetos demostraron una evacuación completa de la pasta de avena y bario en 25 minutos, la mayoría en 15 minutos. No se observó bradicardia sustancial en ninguno de los sujetos (por ejemplo, la frecuencia cardíaca no disminuyó por debajo de 45 BPM en ningún sujeto y/o ninguno de los sujetos experimentó hipotensión). El único efecto secundario observado fue espasmos musculares transitorios en 2 de los sujetos y calambres abdominales mínimos en 1 de los sujetos.

Este ejemplo comparativo demuestra que la terapia combinada con neostigmina y glicopirrolato puede estimular de manera segura la evacuación en una alta proporción de individuos con lesión de la médula espinal.

60 Ejemplo 3 (comparativo)

Comparación de la respuesta de evacuación intestinal en trece sujetos con lesión de la médula espinal tratados con neostigmina sola o una combinación de neostigmina y glicopirrolato

Este ejemplo describe el efecto de la neostigmina sola y una combinación de neostigmina y glicopirrolato sobre la evacuación intestinal en los mismos sujetos utilizando los métodos de control descritos en el Ejemplo 2.

5 Se trataron trece (13) personas con SCI (5 tetraplégicos, 8 parapléjicos) con una edad media de 46 años (intervalo 25-69) y una duración media de la lesión de 16 años (intervalo 1-31). Ninguno de los sujetos tenía enfermedad cardíaca conocida y/o antecedentes de arritmias.

10 En días separados, a los sujetos se les administró un bolo IV ya sea (i) 2 mg de neostigmina sola, (ii) una combinación de 2 mg de neostigmina y 0,4 mg de glicopirrolato, o (iii) solución salina normal. Los sujetos estaban cegados al tipo de infusión que se administraba. El efecto de estas infusiones sobre la evacuación intestinal se evaluó semicuantitativamente en una escala de 0 (sin evacuación) a 4+ (evacuación completa) mediante videofluoroscopia después de la instilación rectal de una pasta de avena y bario con una consistencia similar a la de las heces. En cada sujeto se controló la presión arterial, la frecuencia cardíaca y otros signos vitales. Además, se determinaron las resistencias de las vías respiratorias en cada sujeto utilizando la técnica de oscilación forzada (tal como se describe, por ejemplo, en Goldman, *Pulm. Farmacol. Ther.*, 14(5): 341-350, 2001). La resistencia total de las vías respiratorias se determinó mediante oscilaciones forzadas de 5 Hz y la resistencia de las vías respiratorias centrales se determinó mediante oscilaciones forzadas de 20 Hz.

20 La FIG. 1 muestra ejemplos del método de puntuación de la evacuación intestinal. La FIG. 1A muestra la imagen de fluoroscopia de un sujeto que no responde a la combinación de fármacos. Esta respuesta recibió una puntuación de evacuación intestinal de 0 (cero). Las FIG. 1B-1E muestran respuestas de evacuación intestinal progresivamente crecientes en diferentes sujetos. Las respuestas en las FIG. 1B-1E corresponden a puntuaciones de evacuación intestinal de 1+, 2+, 3+ y 4+, respectivamente.

25 Tal como se muestra en las FIG. 2 y 3, la puntuación de evacuación intestinal media después de neostigmina sola fue de aproximadamente 2,29 (véase la FIG. 2), mientras que la puntuación de evacuación media después de neostigmina y glicopirrolato fue de aproximadamente 2,79 (véase la FIG. 3). No se observó evacuación durante un período de 20 minutos después de la infusión de solución salina normal (véanse las Figuras 2 y 3). La evacuación se produjo en el intervalo de 5 a 20 minutos (media = 11 minutos) después de la infusión de neostigmina o de la combinación de neostigmina y glicopirrolato. No hubo diferencia entre neostigmina o neostigmina y glicopirrolato en términos de puntuación de evacuación intestinal (ver FIG. 4), el porcentaje de pacientes que respondieron (ver FIG. 5) o la rapidez de la respuesta de evacuación intestinal.

35 Los tetraplégicos y parapléjicos no difirieron en la probabilidad de una respuesta a la neostigmina o neostigmina y glicopirrolato. Tal como se muestra en la FIG. 6, los sujetos que recibieron la combinación de neostigmina y glicopirrolato experimentaron menos bradicardia durante un período de 30 minutos que los sujetos que recibieron neostigmina sola. Tal como se muestra en la FIG. 7, la frecuencia cardíaca más baja media medida en sujetos que recibieron neostigmina sola (es decir, aproximadamente 49 BMP) fue significativamente menor ($p = 0,02$) que la medida en sujetos que recibieron la combinación de neostigmina y glicopirrolato (es decir, aproximadamente 54 BMP). No se midió ningún cambio en la presión arterial después de la administración de neostigmina sola o la combinación de neostigmina y glicopirrolato. Otros efectos secundarios, como espasmos musculares, sudoración, sensaciones abdominales vagas y salivación, fueron transitorios y mínimos.

45 Tal como se muestra en la FIG. 8, la resistencia total de las vías respiratorias aumentó aproximadamente un 25,5 % con respecto al valor inicial tras la administración de neostigmina sola. En comparación, la resistencia total de las vías respiratorias disminuyó aproximadamente un 9 % desde el valor inicial tras la administración de la combinación de neostigmina y glicopirrolato. De manera similar, la FIG. 9 muestra que la resistencia de las vías respiratorias centrales aumentó aproximadamente un 18,4 % con respecto al valor inicial tras la administración de neostigmina sola. En comparación, la resistencia de las vías respiratorias centrales disminuyó aproximadamente un 6,6 % con respecto al valor inicial tras la administración de la combinación de neostigmina y glicopirrolato. En conjunto, estos resultados indican que la administración de glicopirrolato con neostigmina también contrarresta los efectos secundarios respiratorios de la neostigmina, como por ejemplo el broncoespasmo. Estos resultados también indican la utilidad de la combinación de fármacos para el tratamiento de la pseudoobstrucción intestinal crónica en pacientes con trastornos respiratorios, como por ejemplo el asma.

55 Este ejemplo comparativo demuestra que (i) la respuesta del colon a la neostigmina no se ve atenuada por el glicopirrolato; (ii) la neostigmina sola o la combinación de neostigmina y glicopirrolato produjo una evacuación rápida y completa en el 57 % y el 64 % de los sujetos, respectivamente, (iii) la combinación de neostigmina y glicopirrolato causó menos bradicardia que la neostigmina sola, y (iv) el glicopirrolato contrarresta los efectos secundarios respiratorios causados por la neostigmina sola.

60

Ejemplo 4 (comparativo)

Administración repetida de neostigmina y glicopirrolato en sujetos con SCI

5 Este ejemplo demuestra el uso de una combinación de neostigmina y glicopirrolato para el cuidado intestinal continuo y rutinario de pacientes con lesión de la médula espinal (incluidos sujetos tanto parapléjicos como tetrapléjicos).

10 Las respuestas iniciales de los sujetos a la combinación de neostigmina y glicopirrolato para el cuidado intestinal se determinaron tal como se describe en el Ejemplo 2. Posteriormente, los sujetos recibieron inyecciones intramusculares periódicas (2-3 veces por semana) de 1-2 mg de neostigmina y 0,2-0,4 mg de glicopirrolato. La dosis de 1 mg de neostigmina (con 0,2 mg de glicopirrolato) se utilizó para los sujetos que tuvieron una evacuación completa del bolo de avena y bario durante el tratamiento de referencia inicial y la dosis de 2 mg de neostigmina (con 0,4 mg de glicopirrolato) se utilizó para todos los demás sujetos.

15 Después de la administración de la combinación de fármacos, los sujetos se sometieron a sus rutinas habituales de cuidado intestinal hasta que se logró una evacuación intestinal satisfactoria. Los tratamientos continuaron durante al menos un mes y son continuados.

20 La administración crónica de neostigmina y glicopirrolato tal como se describe en este ejemplo comparativo redujo el tiempo de cuidado intestinal de los sujetos en aproximadamente un 50-75% en comparación con los métodos tradicionales de cuidado intestinal.

Ejemplo 5 (comparativo)

25 Administración repetida de neostigmina y glicopirrolato en la formulación de supositorios rectales

Formulación de supositorio rectal

30 Las combinaciones de fármacos descritas en el presente documento, como por ejemplo una combinación de neostigmina y glicopirrolato, se formulan con un vehículo de supositorio adaptado para la administración rectal. Los métodos para formular supositorios rectales son bien conocidos en la técnica.

35 Un supositorio rectal típico incluye una base de supositorio, ciertos adyuvantes y aditivos adecuados para realizar dichas formulaciones. La base del supositorio puede ser un material de base acuoso o graso, prefiriéndose este último principalmente por su facilidad de formulación y administración. Los materiales de base grasa útiles en una base de supositorio incluyen, por ejemplo, aceites grasos y grasas (como por ejemplo manteca de cacao, aceite de palma, aceite de coco o manteca de cerdo), ceras (como por ejemplo lanolina y vasolina) o ácidos grasos (como por ejemplo ácidos oleico, esteárico y láurico).

40 Las preparaciones de supositorios también pueden contener otros aditivos, como por ejemplo antioxidantes (como por ejemplo hidroxianisol butilado (BHA) o hidroxitolueno butilado (BHT)), estabilizantes, mejoradores de la viscosidad, conservantes y similares. La concentración de estos aditivos puede variar según el aditivo particular utilizado y el resultado deseado buscado. El uso, el tipo y la concentración de los aditivos para las preparaciones de supositorios están dentro del conocimiento del experto en la materia. En ejemplos particulares, se pueden agregar agentes para promover la absorción de los ingredientes activos contenidos en el supositorio (como por ejemplo una combinación de neostigmina y glicopirrolato) por la mucosa intestinal o rectal.

45 Se puede incorporar una combinación de neostigmina y glicopirrolato en el vehículo del supositorio utilizando cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, la neostigmina y el glicopirrolato se pueden incorporar en un vehículo de supositorio mediante el uso de un sistema tampón, un estabilizador de gelatina o un agente de carga.

55 En algunos ejemplos comparativos, se puede utilizar un sistema tampón como vehículo para una combinación de neostigmina y glicopirrolato. El tampón proporciona estabilidad a los fármacos y facilita la mezcla con los componentes del vehículo del supositorio. Un sistema tampón representativo puede contener un tampón de fosfato de sodio o potasio/ácido fosfórico, o un tampón de acetato de sodio o potasio/ácido acético, o un tampón de citrato de sodio o potasio/ácido cítrico. La concentración y el pH del tampón son preferiblemente aquellos valores en los que la combinación de fármacos es estable. Por ejemplo, la concentración del tampón puede estar en el intervalo de 0,01 M a 0,5 M o en el intervalo de 0,05 M a 0,2 M. Un intervalo de pH útil para el sistema de tampón se encuentra entre 2,0 y 8,0.

60 En otros ejemplos comparativos, se puede utilizar un sistema estabilizador como vehículo para la combinación de neostigmina y glicopirrolato. Un sistema estabilizador representativo puede contener de aproximadamente 1 a

aproximadamente 32% p/p de una gelatina hidrolizada en una solución de cloruro de sodio al 0,9% p/p o en agua purificada. Un intervalo de pH útil para un sistema estabilizador es entre 2,0 y 8,0.

5 En todavía otros ejemplos comparativos más, se puede usar un agente de carga mixto seco o liofilizado como vehículo para la combinación de neostigmina y glicopirrolato. Los ejemplos de agentes de carga incluyen, por ejemplo, gelatina, metionina, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, lactosa, metilcelulosa, povidona, cloruro de sodio y acetato de sodio.

10 Los componentes del supositorio se pueden combinar, por ejemplo, fundiendo la base del supositorio con cualquier promotor de absorción, añadiendo antioxidantes y/u otros aditivos, y añadiendo una combinación de neostigmina (por ejemplo, 0,1-5,0 mg) y glicopirrolato (por ejemplo, 0,1-2,5 mg) suspendidos en una solución tampón o en un sistema estabilizador o distribuidos homogéneamente en una mezcla de polvo a granel. La mezcla se mezcla y se vierte en moldes de supositorios adecuados y se deja solidificar.

15 Uso de supositorios rectales para el cuidado intestinal continuo y crónico

Las respuestas iniciales de los sujetos a la combinación de neostigmina y glicopirrolato en una formulación de supositorio rectal se determinan tal como se describe en el Ejemplo 2. Posteriormente, un sujeto inserta (o se le inserta por parte de un proveedor de atención médica a domicilio) un supositorio en su recto 2-3 veces por semana. Después de la inserción del supositorio, el sujeto se someterá a su rutina habitual de cuidado intestinal hasta que se logre una evacuación intestinal satisfactoria. Los tratamientos continúan durante al menos dos semanas, pero pueden continuar durante meses, años o hasta que el sujeto y/o su equipo de atención médica decidan lo contrario.

25 Ejemplo 6 (comparativo)

Administración repetida de neostigmina y glicopirrolato mediante catéter permanente

Este ejemplo comparativo describe la administración crónica de una combinación de neostigmina y glicopirrolato mediante administración intravenosa utilizando un catéter permanente, en particular un catéter Port-A-Cath.RTM.

30 Un catéter permanente es un tubo que se implanta durante un período prolongado (por ejemplo, semanas, meses o años) con un extremo del tubo ubicado dentro del cuerpo (por ejemplo, dentro de una vena grande) y el otro extremo del tubo permanece accesible desde el exterior del cuerpo. Un catéter permanente facilita el tratamiento farmacológico intravenoso a largo plazo. En la técnica se conocen varios tipos de catéteres permanentes, por ejemplo, el Port-A-Cath.RTM., el catéter de Hickman y una línea PICC (es decir, una línea central insertada periféricamente). El catéter Port-A-Cath.RTM es un dispositivo bien conocido que tiene un puerto de inyección, que se coloca quirúrgicamente debajo de la piel del brazo o del pecho, y un catéter adjunto, que se inserta en una vena grande para administrar fármacos a un sujeto. El catéter Port-A-Cath.RTM resulta ventajoso ya que es menos visible que los otros tipos de catéteres permanentes y tiene menos posibilidades de infección ya que el puerto de inyección está ubicado debajo de la piel.

45 Un sujeto con pseudoobstrucción intestinal crónica se identifica tal como se describe en este documento; incluyendo, por ejemplo, personas con lesiones de la médula espinal (como por ejemplo personas parapléjicas o tetrapléjicas). Las respuestas iniciales del sujeto a la combinación de neostigmina y glicopirrolato (en cantidades de 2 mg de neostigmina más 0,4 mg de glicopirrolato, o 1 mg de neostigmina más 0,2 mg de glicopirrolato) en una formulación intravenosa se determinan tal como se describe en el Ejemplo 2.

50 Posteriormente, el sujeto recibe un puerto subcutáneo por implantación bajo anestesia general. El cirujano realiza una pequeña incisión en el tórax donde se coloca el portal subcutáneo y otra incisión cerca de la clavícula donde el catéter se introduce en una vena en la parte inferior del cuello. Un extremo del catéter se coloca en el vaso sanguíneo grande del cuello y se introduce en la aurícula derecha del corazón. El otro extremo del catéter se introduce debajo de la piel donde se une al portal. Se inyecta líquido en el portal para garantizar que el dispositivo funcione correctamente. A continuación, el portal se coloca debajo de la piel en el lado derecho del pecho y se sutura al músculo subyacente. Seguidamente se cierran ambas incisiones.

55 Una vez que las heridas de implantación han cicatrizado, el sujeto utiliza el catéter permanente para la inyección intravenosa de una combinación de neostigmina y glicopirrolato en la dosis que se determine apropiada en el examen inicial. Se aplica una anestesia tópica, como por ejemplo crema EMLA o cloruro de etilo, a la piel por encima del portal antes del pinchazo de la aguja. El sujeto o su proveedor de atención médica inserta la aguja de la jeringa que contiene la combinación de fármacos en el puerto de inyección subcutánea y administra la combinación de fármacos al sujeto mediante inyección. El tabique del puerto de inyección es autosellante después de retirar la aguja y está diseñado para resistir años de inserciones de agujas.

60

Después de la administración de la combinación de fármacos, el sujeto se somete a su rutina habitual de cuidado intestinal hasta que se logra una evacuación intestinal satisfactoria. Los tratamientos continúan durante el tiempo que desee el sujeto en consulta con su equipo de atención médica.

5 Ejemplo 7

La dificultad con la evacuación es un problema clínico común después de una lesión de la médula espinal (SCI) y otros trastornos neurológicos o intestinales. Sin embargo, la administración intravenosa (IV) de neostigmina y glicopirrolato (NEO/GLY) promueve la evacuación intestinal de manera segura y rápida, ya que la administración
10 IV de estos agentes tiene un valor práctico limitado para el cuidado intestinal de rutina. En este Ejemplo 7, se empleó un campo eléctrico para impulsar de forma no invasiva iones polares a través de la piel y, en consecuencia, impulsar el medicamento a través de la barrera cutánea y hacia los vasos sanguíneos microvasculares del sujeto para lograr una evacuación intestinal segura y predecible. El objetivo del Ejemplo 7 era determinar si la administración transdérmica (TD) de NEO/GLY mediante tecnología ION promueve una mayor motilidad intestinal y evacuación con un perfil de seguridad aceptable.

Las personas con LME que tenían antecedentes de complicaciones cardiovasculares o respiratorias se excluyeron del Ejemplo 7. El sistema ION consistía en Dynatron iBoxes™ que proporcionaba una corriente positiva de 4,0 mA-
20 min a través de un parche dérmico durante 10 minutos. Volviendo a la Tabla 1, en la visita inicial, los sujetos fueron examinados para determinar si respondían a NEO IV (0,03 mg/kg)/GLY (0,006 mg/kg). Los sujetos que tuvieron una respuesta positiva a NEO/GLY IV a continuación progresaron en la segunda visita para recibir dosis bajas de NEO TD (0,05 mg/kg)/GLY (0,01 mg/kg). A aquellos que no tuvieron signos y/o síntomas relacionados con el fármaco y/o defecación después de la administración de dosis bajas de NEO/GLY TD, se les administró una dosis alta de NEO TD (0,07 mg/kg)/GLY (0,014 mg/kg) en la tercera visita. Después de la administración TD del fármaco,
25 se evaluaron la defecación, el aumento de los ruidos intestinales, la bradicardia, la broncoconstricción y otros efectos secundarios colinérgicos relacionados con el fármaco cada 5 min durante 1 hora.

Un total de veintitrés sujetos fueron examinados con NEO/GLY IV y diecisiete de los veintitrés sujetos experimentaron un movimiento intestinal (media: 20,7 min) y veintidós de veintitrés sujetos informaron sobre
30 efectos secundarios relacionados con el fármaco (es decir, presencia de espasmos oculares, calambres y/o defecación). Veinte sujetos que informaron una respuesta positiva relacionada con el fármaco después de NEO/GLY IV avanzaron a la segunda visita. Después de una dosis baja de NEO/GLY TD, cinco de veinte sujetos (25 %) evacuaron el intestino (media: 36 min) y doce sujetos (60 %) tuvieron respuestas relacionadas con el fármaco. Catorce sujetos que no tuvieron respuestas colinérgicas en la segunda visita progresaron para recibir una dosis más alta de NEO/GLY TD en la tercera visita. Cinco de catorce sujetos (35,7 %) tuvieron evacuación intestinal (media de 25,6 min) y doce (85,7 %) tuvieron respuestas relacionadas con el fármaco. En general, el 50 % de los sujetos tuvieron evacuaciones intestinales con dosis bajas o altas de NEO/GLY TD. La presión arterial, la frecuencia cardíaca, la saturación de oxígeno y las mediciones pulmonares no se alteraron clínicamente durante
35 ninguna de las visitas. No se observaron diferencias estadísticas en el tiempo de evacuación intestinal entre el cribado IV frente a la dosis baja ($p=0,10$) o la dosis alta ($p=0,68$) de NEO/GLY TD.

En consecuencia, se puede administrar NEO/GLY transdérmico de forma segura mediante iontoforesis para inducir una mayor motilidad y evacuación intestinal. Por lo tanto, la administración transdérmica de NEO/GLY mediante
45 iontoforesis mejora el cuidado intestinal en personas con SCI y también se puede utilizar para personas con otras afecciones caracterizadas por un tiempo de tránsito colónico prolongado.

La FIG. 10 es un diagrama de bloques que ilustra un ejemplo de sistema cableado o inalámbrico habilitado para procesador 550 que puede utilizarse en conexión con varias formas de realización descritas en este documento. Por ejemplo, el sistema 550 se puede utilizar como un aparato de iontoforesis o junto con él, tal como se ha
50 explicado anteriormente en este documento. En varias formas de realización, el sistema 550 puede implementarse como parte de una computadora personal convencional, un asistente digital personal, un teléfono inteligente, una tableta o cualquier otro dispositivo con procesador de propósito general o de propósito específico. Por ejemplo, en una forma de realización, el sistema 550 puede implementarse como un dispositivo de iontoforesis Dynatron® iBox™. También se pueden utilizar otros sistemas y/o arquitecturas informáticas, tal como quedará claro para los expertos en la materia.

El sistema 550 incluye preferiblemente uno o más procesadores, como por ejemplo el procesador 560. Se pueden proporcionar procesadores adicionales, como por ejemplo un procesador auxiliar para administrar la
60 entrada/salida, un procesador auxiliar para realizar operaciones matemáticas de coma flotante, un microprocesador de propósito especial que tenga una arquitectura adecuada para la ejecución rápida de algoritmos de procesamiento de señales (por ejemplo, un procesador de señales digitales), un procesador esclavo subordinado al sistema de procesamiento principal (por ejemplo, un procesador de administración), un microprocesador o controlador adicional para sistemas de procesador dual o múltiple, o un coprocesador. Dichos procesadores auxiliares pueden ser procesadores discretos o pueden estar integrados con el procesador 560.

65

El procesador 560 está preferiblemente conectado a un bus de comunicación 555. El bus de comunicación 555 puede incluir un canal de datos para facilitar la transferencia de información entre el almacenamiento y otros componentes periféricos del sistema 550. El bus de comunicación 555 además puede proporcionar un conjunto de señales utilizadas para la comunicación con el procesador 560, incluido un bus de datos, un bus de direcciones y un bus de control (que no se muestra). El bus de comunicación 555 puede comprender cualquier arquitectura de bus estándar o no estándar como, por ejemplo, arquitecturas de bus que cumplan con la arquitectura estándar de la industria ("ISA"), la arquitectura estándar de la industria extendida ("EISA"), la arquitectura de microcanales ("MCA"), el bus local de interconexión de componentes periféricos ("PCI"), o los estándares promulgados por el Instituto de Ingenieros Eléctricos y Electrónicos ("IEEE"), incluido el bus de interfaz de propósito general IEEE 488 ("GPIB"), IEEE 696/S-100 y similares.

El sistema 550 incluye preferiblemente una memoria principal 565 y también puede incluir una memoria secundaria 570. La memoria principal 565 proporciona almacenamiento de instrucciones y datos para programas que se ejecutan en el procesador 560. La memoria principal 565 es habitualmente una memoria basada en semiconductores, como por ejemplo una memoria dinámica de acceso aleatorio ("DRAM") y/o una memoria estática de acceso aleatorio ("SRAM"). Otros tipos de memorias basadas en semiconductores incluyen, por ejemplo, la memoria de acceso aleatorio dinámico síncrono ("SDRAM"), la memoria de acceso aleatorio dinámico Rambus ("RDRAM"), la memoria de acceso aleatorio ferroeléctrico ("FRAM") y similares, incluida la memoria de solo lectura ("ROM").

La memoria secundaria 570 puede incluir opcionalmente una memoria interna 575 y/o un medio extraíble 580, por ejemplo, una unidad de disquete, una unidad de cinta magnética, una unidad de disco compacto ("CD"), una unidad de disco versátil digital ("DVD"), etc. El medio extraíble 580 se lee y/o se escribe de una manera bien conocida. El medio de almacenamiento extraíble 580 puede ser, por ejemplo, un disquete, cinta magnética, CD, DVD, tarjeta SD, etc.

El medio de almacenamiento extraíble 580 es un medio no transitorio legible por computadora que tiene almacenado código ejecutable por computadora (es decir, software) y/o datos. El software informático o los datos almacenados en el medio de almacenamiento extraíble 580 se leen en el sistema 550 para que los ejecute el procesador 560.

En formas de realización alternativas, la memoria secundaria 570 puede incluir otros medios similares para permitir que los programas de computadora u otros datos o instrucciones se carguen en el sistema 550. Dichos medios pueden incluir, por ejemplo, un medio de almacenamiento externo 595 y una interfaz 570. Los ejemplos del medio de almacenamiento externo 595 pueden incluir una unidad de disco duro externa o una unidad óptica externa o una unidad magneto-óptica externa.

Otros ejemplos de memoria secundaria 570 pueden incluir memoria basada en semiconductores como por ejemplo memoria de solo lectura programable ("PROM"), memoria de solo lectura programable borrrable ("EPROM"), memoria de solo lectura borrrable eléctricamente ("EEPROM") o memoria flash (memoria orientada a bloques similar a EEPROM). También se incluyen otros medios de almacenamiento extraíbles 580 e interfaz de comunicación 590, que permiten transferir software y datos desde un medio externo 595 al sistema 550.

El sistema 550 también puede incluir una interfaz de entrada/salida ("I/O") 585. La interfaz de I/O 585 facilita la entrada y salida a dispositivos externos. Por ejemplo, la interfaz de I/O 585 puede recibir una entrada desde un teclado o un ratón y puede proporcionar una salida a una pantalla. La interfaz de I/O 585 es capaz de facilitar la entrada y salida a varios tipos alternativos de dispositivos de interfaz humana y de interfaz de máquina por igual.

El sistema 550 también puede incluir una interfaz de comunicación 590. La interfaz de comunicación 590 permite transferir software y datos entre el sistema 550 y dispositivos externos (por ejemplo, impresoras), redes o fuentes de información. Por ejemplo, el software de computadora o el código ejecutable pueden transferirse al sistema 550 desde un servidor de red a través de la interfaz de comunicación 590. Los ejemplos de la interfaz de comunicación 590 incluyen un módem, una tarjeta de interfaz de red ("NIC"), una tarjeta de datos inalámbrica, un puerto de comunicaciones, una ranura y tarjeta PCMCIA, una interfaz de infrarrojos y un fire wire IEEE 1394, solo por nombrar algunos.

La interfaz de comunicación 590 implementa preferiblemente estándares de protocolo promulgados por la industria, como por ejemplo estándares Ethernet IEEE 802, canal de fibra, línea de suscriptor digital ("DSL"), línea de suscriptor digital asíncrona ("ADSL"), retransmisión de tramas, modo de transferencia asíncrona ("ATM"), red de servicios digitales integrados ("ISDN"), servicios de comunicaciones personales ("PCS"), protocolo de control de transmisión/protocolo de Internet ("TCP/IP"), protocolo de Internet de línea serie/protocolo punto a punto ("SLIP/PPP"), etc., pero también puede implementar protocolos de interfaz personalizados o no estándar.

El software y los datos transferidos a través de la interfaz de comunicación 590 generalmente tienen la forma de señales de comunicación eléctrica 605. Estas señales 605 se proporcionan preferiblemente a la interfaz de

comunicación 590 a través de un canal de comunicación 600. En una forma de realización, el canal de comunicación 600 puede ser una red cableada o inalámbrica, o cualquier variedad de otros enlaces de comunicación. El canal de comunicación 600 transporta señales 605 y puede implementarse utilizando una variedad de medios de comunicación alámbricos o inalámbricos, incluidos alámbricos o por cable, fibra óptica, línea telefónica convencional, enlace de teléfono celular, enlace de comunicación inalámbrica de datos, enlace de radiofrecuencia ("RF") o enlace infrarrojo, solo por nombrar algunos.

El código ejecutable por computadora (es decir, programas o software de computadora) se almacena en la memoria principal 565 y/o en la memoria secundaria 570. Los programas de computadora también pueden recibirse a través de la interfaz de comunicación 590 y almacenarse en la memoria principal 565 y/o en la memoria secundaria 570. Dichos programas informáticos, cuando se ejecutan, permiten que el sistema 550 realice las diversas funciones de la presente invención tal como se ha descrito anteriormente.

En esta descripción, el término "medio legible por computadora" se utiliza para referirse a cualquier medio de almacenamiento legible por computadora no transitorio utilizado para proporcionar código ejecutable por computadora (por ejemplo, software y programas de computadora) al sistema 550. Los ejemplos de estos medios incluyen la memoria principal 565, la memoria secundaria 570 (incluida la memoria interna 575, el medio extraíble 580 y el medio de almacenamiento externo 595) y cualquier dispositivo periférico acoplado comunicativamente con la interfaz de comunicación 590 (incluido un servidor de información de red u otro dispositivo de red). Estos medios no transitorios legibles por computadora son medios para proporcionar código ejecutable, instrucciones de programación y software al sistema 550.

En una forma de realización que se implementa utilizando software, el software puede almacenarse en un medio legible por computadora y cargarse en el sistema 550 a través del medio extraíble 580, la interfaz de I/O 585 o la interfaz de comunicación 590. En dicha forma de realización, el software se carga en el sistema 550 en forma de señales de comunicación eléctrica 605. El software, cuando es ejecutado por el procesador 560, preferentemente hace que el procesador 560 realice las características y funciones inventivas descritas anteriormente en este documento.

El sistema 550 también incluye componentes de comunicación inalámbrica opcionales que facilitan la comunicación inalámbrica a través de una red de voz y de datos. Los componentes de comunicación inalámbrica comprenden un sistema de antena 610, un sistema de radio 615 y un sistema de banda base 620. En el sistema 550, las señales de radiofrecuencia ("RF") son transmitidas y recibidas por el aire por el sistema de antena 610 bajo la gestión del sistema de radio 615.

En una forma de realización, el sistema de antena 610 puede comprender una o más antenas y uno o más multiplexores (que no se muestran) que realizan una función de conmutación para proporcionar al sistema de antena 610 rutas de transmisión y recepción de señales. En la ruta de recepción, las señales de RF recibidas pueden acoplarse desde un multiplexor a un amplificador de bajo ruido (que no se muestra) que amplifica la señal de RF recibida y envía la señal amplificada al sistema de radio 615.

En formas de realización alternativas, el sistema de radio 615 puede comprender una o más radios que están configuradas para comunicarse en varias frecuencias. En una forma de realización, el sistema de radio 615 puede combinar un demodulador (que no se muestra) y un modulador (que no se muestra) en un circuito integrado ("IC"). El demodulador y el modulador también pueden ser componentes separados. En la ruta entrante, el demodulador elimina la señal portadora de RF dejando una señal de audio de recepción de banda base, que se envía desde el sistema de radio 615 al sistema de banda base 620.

Si la señal recibida contiene información de audio, entonces el sistema de banda base 620 decodifica la señal y la convierte en una señal analógica. A continuación, la señal se amplifica y se envía a un altavoz. El sistema de banda base 620 también recibe señales de audio analógicas de un micrófono. Estas señales de audio analógicas se convierten en señales digitales y son codificadas por el sistema de banda base 620. El sistema de banda base 620 también codifica las señales digitales para la transmisión y genera una señal de audio de transmisión de banda base que se enruta a la parte del modulador del sistema de radio 615. El modulador mezcla la señal de audio de transmisión de banda base con una señal portadora de RF generando una señal de transmisión de RF que se enruta al sistema de antena y puede pasar a través de un amplificador de potencia (que no se muestra). El amplificador de potencia amplifica la señal de transmisión de RF y la enruta al sistema de antena 610 donde la señal se conmuta al puerto de antena para su transmisión.

El sistema de banda base 620 también está acoplado comunicativamente con el procesador 560. La unidad central de procesamiento 560 tiene acceso a las áreas de almacenamiento de datos 565 y 570. La unidad central de procesamiento 560 está preferiblemente configurada para ejecutar instrucciones (es decir, programas informáticos o software) que pueden almacenarse en la memoria 565 o en la memoria secundaria 570. Los programas informáticos también pueden recibirse desde el procesador de banda base 610 y almacenarse en el área de almacenamiento de datos 565 o en la memoria secundaria 570, o ejecutarse al recibirlos. Dichos programas

informáticos, cuando se ejecutan, permiten que el sistema 550 realice las diversas funciones de la presente invención tal como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, las áreas de almacenamiento de datos 565 pueden incluir varios módulos de software (que no se muestran) que son ejecutables por el procesador 560.

5 La interfaz de hardware 625 está configurada para proporcionar una interfaz entre uno o más electrodos 635 que están eléctricamente conectados al sistema 550 por uno o más cables 630. En una forma de realización, el procesador 560 controla el suministro de una cantidad deseada de corriente eléctrica desde la fuente de alimentación 640 (por ejemplo, baterías) a través de los cables 630 a los electrodos 635. En una forma de realización, el sistema 550 está configurado para suministrar corriente eléctrica en el intervalo de 0,5 mA a 8,0 mA.

10 Diversas formas de realización también pueden implementarse principalmente en hardware utilizando, por ejemplo, componentes como por ejemplo circuitos integrados específicos de la aplicación ("ASIC") o conjuntos de puertas programables en campo ("FPGA"). La implementación de una máquina de estado de hardware capaz de realizar las funciones descritas en este documento también será evidente para los expertos en la técnica pertinente.

15 También se pueden implementar varias formas de realización utilizando una combinación de hardware y software.

Además, los expertos en la técnica apreciarán que los diversos bloques lógicos, módulos, circuitos y pasos ilustrativos del método y descritos en relación con las figuras descritas anteriormente y las formas de realización descritas en este documento a menudo se pueden implementar como hardware electrónico, software informático o combinaciones de ambos. Con el fin de ilustrar claramente esta intercambiabilidad de hardware y software, varios componentes, bloques, módulos, circuitos y pasos ilustrativos se han descrito anteriormente en general en términos de su funcionalidad. Si dicha funcionalidad se implementa como hardware o software depende de la aplicación particular y las restricciones de diseño impuestas en el sistema general. Los expertos pueden implementar la funcionalidad descrita de varias maneras para cada aplicación particular, pero dichas decisiones de implementación no deben interpretarse como que provocan una desviación del alcance de la invención. Además, la agrupación de funciones dentro de un módulo, bloque, circuito o paso es para facilitar la descripción.

20 Las funciones o pasos específicos se pueden mover de un módulo, bloque o circuito a otro sin apartarse de la invención.

30 Asimismo, los diversos bloques, módulos y métodos lógicos ilustrativos descritos en relación con las formas de realización descritas en el presente documento pueden implementarse o realizarse con un procesador de uso general, un procesador de señal digital ("DSP"), un ASIC, FPGA u otro dispositivo lógico programable, puerta discreta o lógica de transistor, componentes de hardware discretos o cualquier combinación de los mismos diseñada para realizar las funciones descritas en el presente documento. Un procesador de propósito general puede ser un microprocesador, pero como alternativa, el procesador puede ser cualquier procesador, controlador, microcontrolador o máquina de estado. Un procesador también puede implementarse como una combinación de dispositivos informáticos, por ejemplo, una combinación de un DSP y un microprocesador, una pluralidad de microprocesadores, uno o más microprocesadores junto con un núcleo DSP o cualquier otra configuración similar.

40 Además, los pasos de un método o algoritmo descritos en relación con las formas de realización descritas en este documento pueden incorporarse directamente en hardware, en un módulo de software ejecutado por un procesador o en una combinación de ambos. Un módulo de software puede residir en la memoria RAM, en la memoria flash, en la memoria ROM, en la memoria EPROM, en la memoria EEPROM, en los registros, en el disco duro, en un disco extraíble, en un CD-ROM o en cualquier otra forma de medio de almacenamiento, incluido un medio de almacenamiento en red. Un medio de almacenamiento ejemplar puede acoplarse al procesador de manera que el procesador pueda leer información del medio de almacenamiento y escribir información en el mismo. Como alternativa, el medio de almacenamiento puede ser parte integral del procesador.

45 El procesador y el medio de almacenamiento también pueden residir en un ASIC.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una combinación de fármacos que comprende neostigmina y glicopirrolato para su utilización en un método de cuidado intestinal, en que el método comprende administrar por iontoforesis una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica a un sujeto que tiene pseudoobstrucción intestinal crónica para aliviar el estreñimiento crónico,

en que la proporción de neostigmina por glicopirrolato es de 2,5:1 a 10:1 en peso, y en que la iontoforesis comprende colocar uno o más parches, colectivamente impregnados con la cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación de fármacos, sobre la piel del sujeto, en que cada uno de los uno o más parches está emparejado con un cable eléctrico, y administrar una corriente eléctrica a través del cable eléctrico para cada uno o más parches para impulsar la cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación de fármacos a través de la barrera de la piel del sujeto hacia los vasos sanguíneos microvasculares del sujeto.
2. La composición farmacéutica para su utilización de acuerdo con la reivindicación 1, en que la cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación de fármacos comprende una proporción de neostigmina por glicopirrolato de aproximadamente 5:1 en peso.
3. La composición farmacéutica para su utilización de acuerdo con la reivindicación 1, en que la pseudoobstrucción intestinal crónica es el resultado de una lesión de la médula espinal, y en que la lesión de la médula espinal produce paraplejía o tetraplejía.
4. La composición farmacéutica para su utilización de acuerdo con la reivindicación 1, en que la administración de corriente eléctrica a través del cable eléctrico comprende la administración de una corriente positiva de aproximadamente 4,0 mA por minuto durante aproximadamente 10 minutos.
5. La composición farmacéutica para su utilización de acuerdo con la reivindicación 1, en que el uno o más parches están impregnados con hasta 15 mg de neostigmina y hasta 3 mg de glicopirrolato.
6. La composición farmacéutica para su utilización de acuerdo con la reivindicación 1, en que el uno o más parches están impregnados con hasta 10 mg de neostigmina y hasta 2 mg de glicopirrolato.
7. La composición farmacéutica para su utilización de acuerdo con la reivindicación 1, en que el uno o más parches están impregnados con 0,07 mg de neostigmina por kilogramo de peso del sujeto y 0,014 mg de glicopirrolato por kilogramo de peso del sujeto.
8. La composición farmacéutica para su utilización de acuerdo con la reivindicación 1, en que el uno o más parches están impregnados con 0,05 mg de neostigmina por kilogramo de peso del sujeto y 0,01 mg de glicopirrolato por kilogramo de peso del sujeto.
9. La composición farmacéutica para su utilización de acuerdo con la reivindicación 1, en que la iontoforesis administra la cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación de fármacos de 0,1 mg a 5 mg de neostigmina por minuto y de 0,1 mg a 2,5 mg de glicopirrolato por minuto.
10. La composición farmacéutica para su utilización de acuerdo con la reivindicación 1, en que la pseudoobstrucción intestinal crónica es el resultado de uno o más de estreñimiento crónico, distensión abdominal idiopática, dolor abdominal, calambres abdominales, síndrome del intestino irritable, megacolon asociado con hipertiroidismo, hipomotilidad del colon asociada con diabetes mellitus, un trastorno neurológico, un trastorno miopático, trastorno de hipomotilidad geriátrica, derivación yeyunal-ileal con megacolon secundario, hipomotilidad asociada con quimioterapia contra el cáncer, hipomotilidad asociada con quemaduras o estrés, hipomotilidad asociada con depresión, enfermedad de Parkinson, distensión intestinal posoperatoria, esclerosis lateral amiotrófica, espina bífida, esclerosis múltiple o demencia.
11. La composición farmacéutica para su utilización de acuerdo con la reivindicación 1, en que la administración se produce al menos una vez por semana durante un período de al menos un mes.
12. La composición farmacéutica para su utilización de acuerdo con la reivindicación 11, en que la administración se produce durante un período de al menos seis meses.
13. La composición farmacéutica para su utilización de acuerdo con la reivindicación 1, en que la administración se produce al menos tres veces por semana durante un período de al menos un mes.

FIG. 1

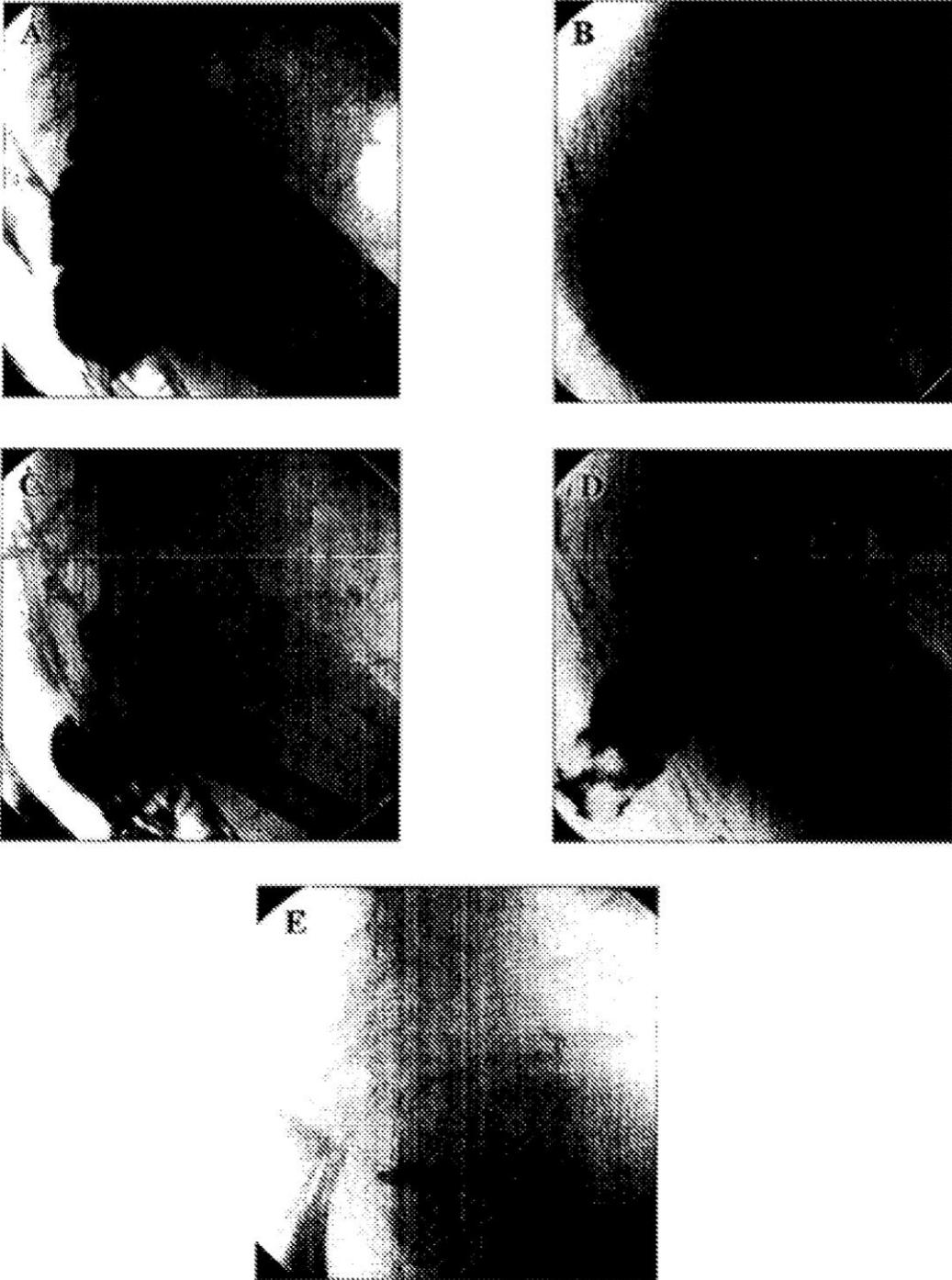


FIG. 2

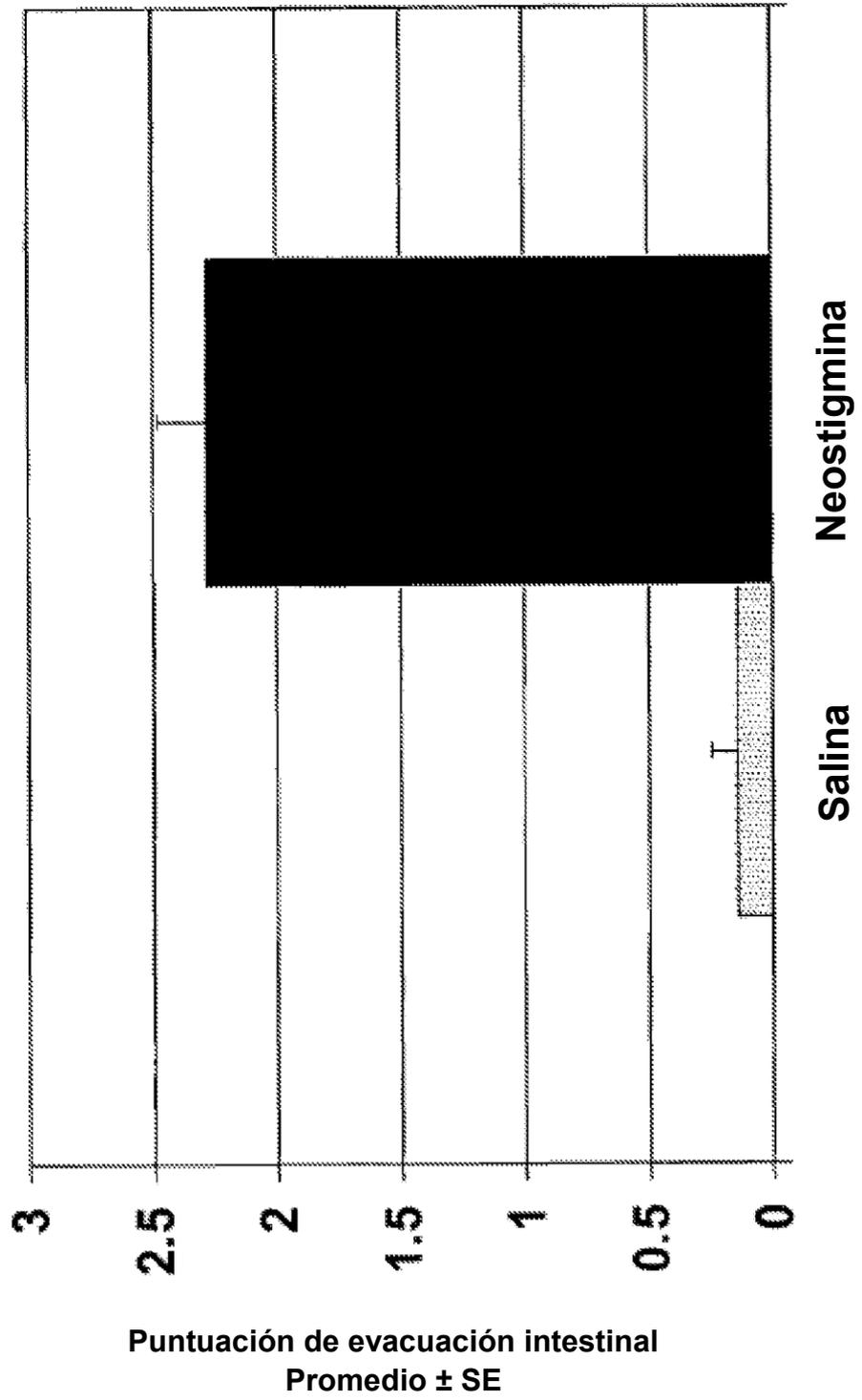


FIG. 3

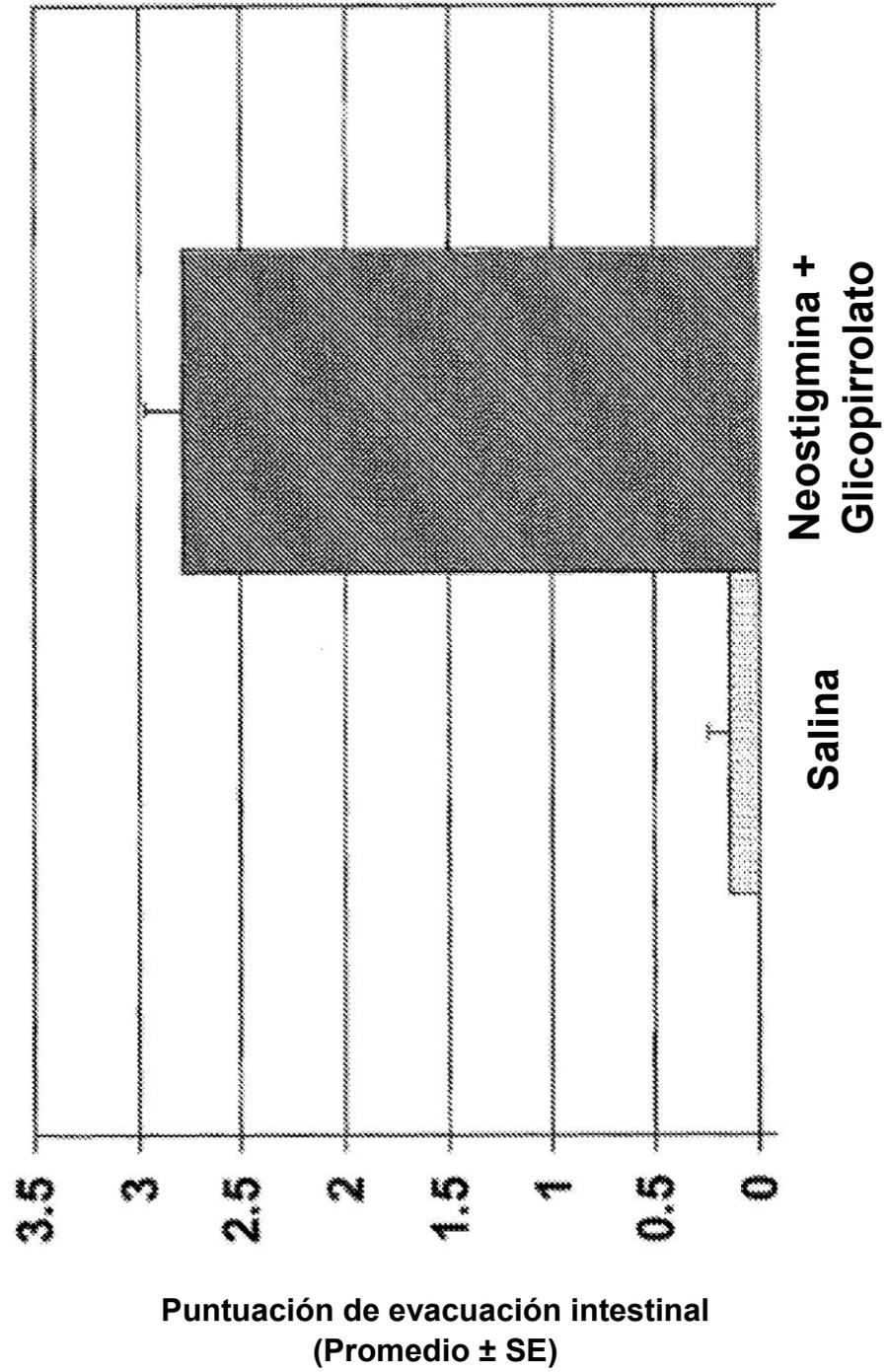


FIG. 4

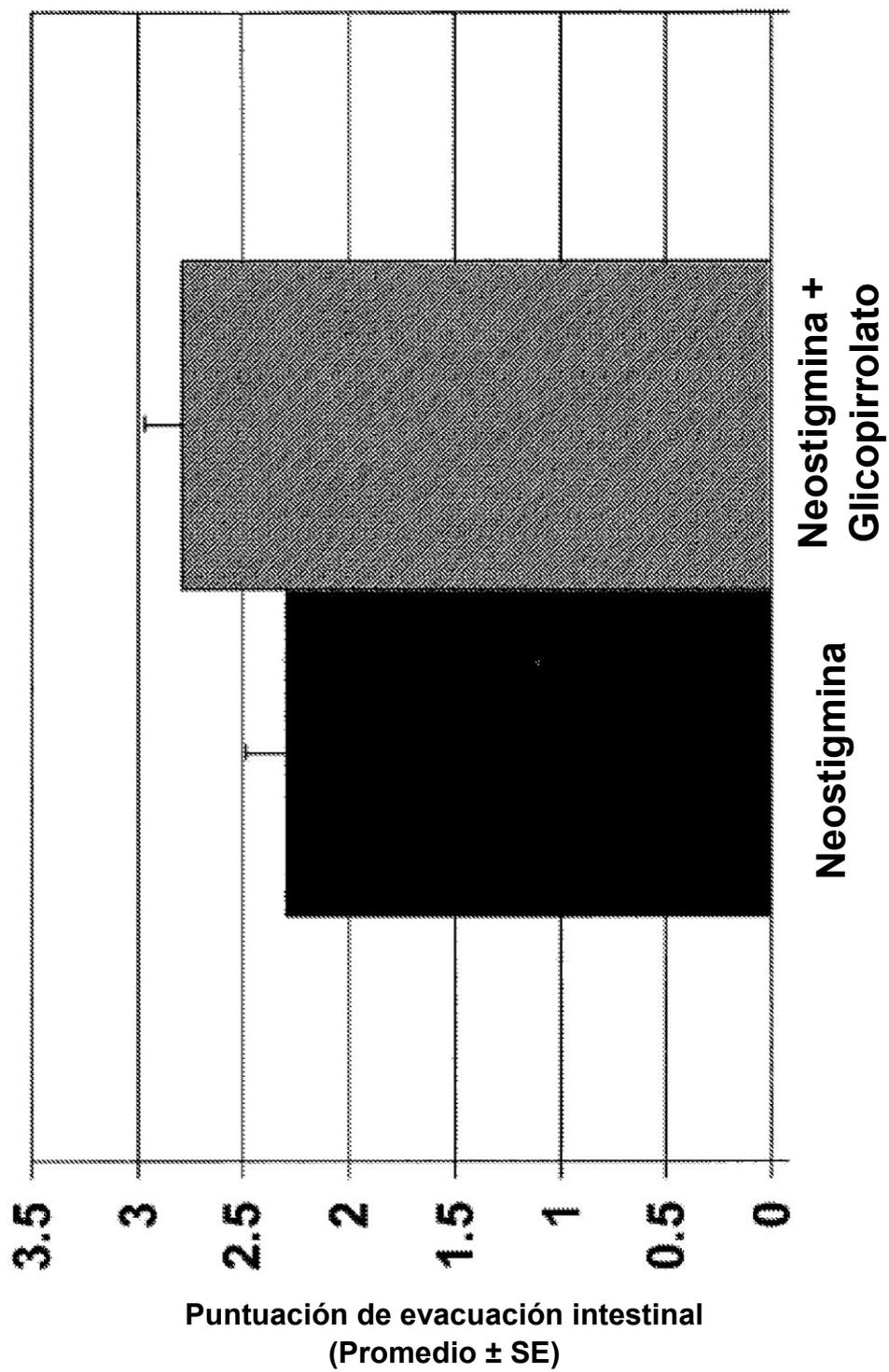


FIG. 5

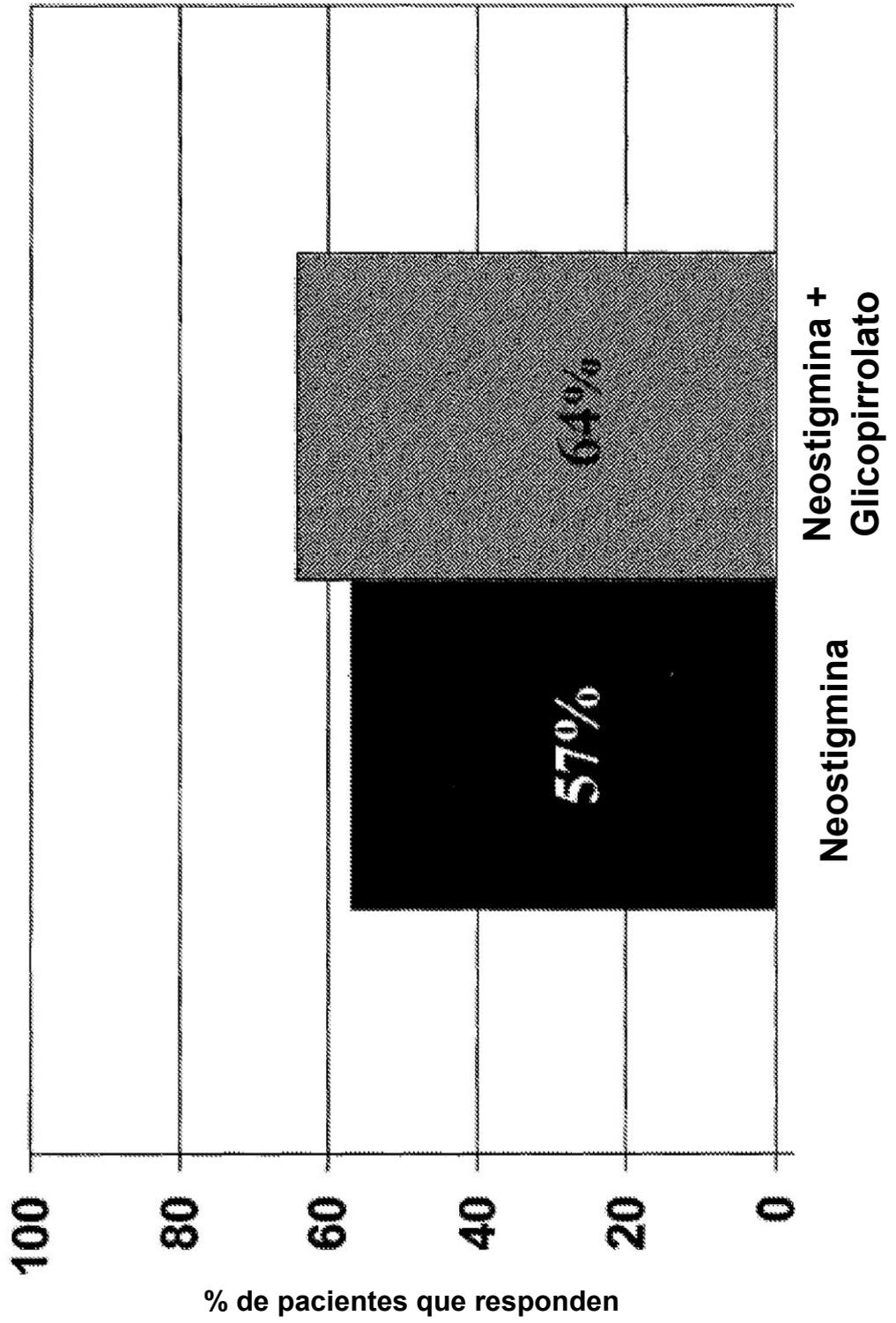


FIG. 6

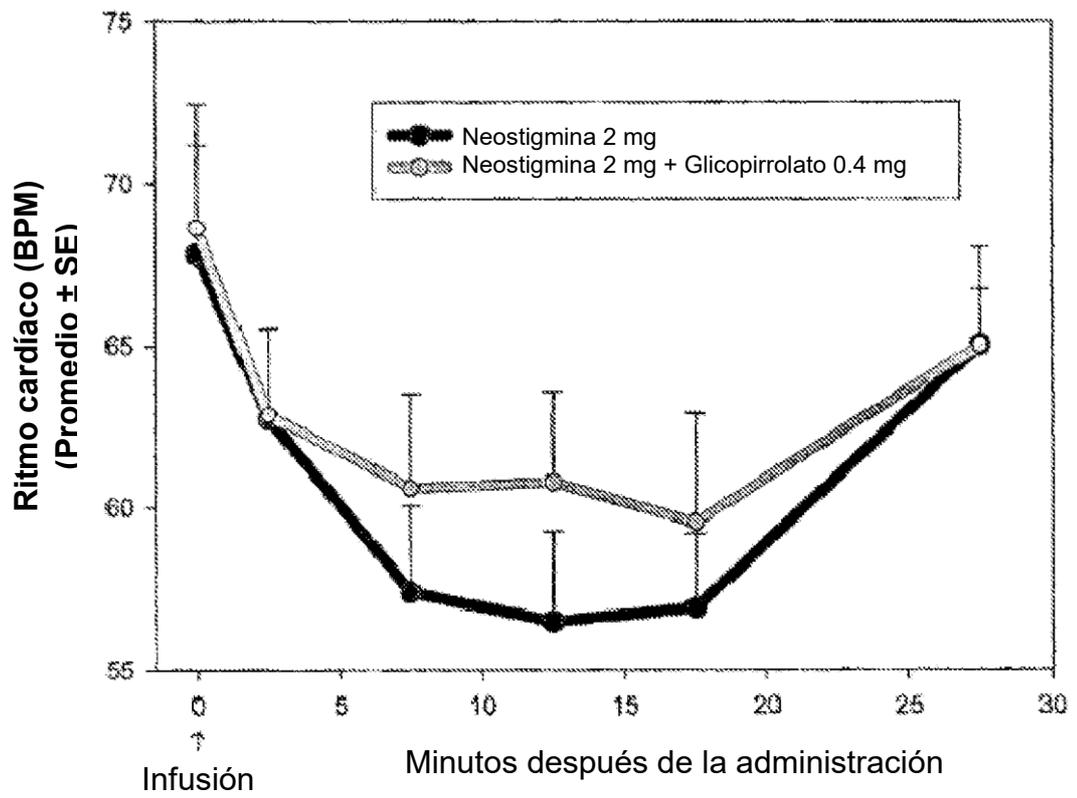


FIG. 7

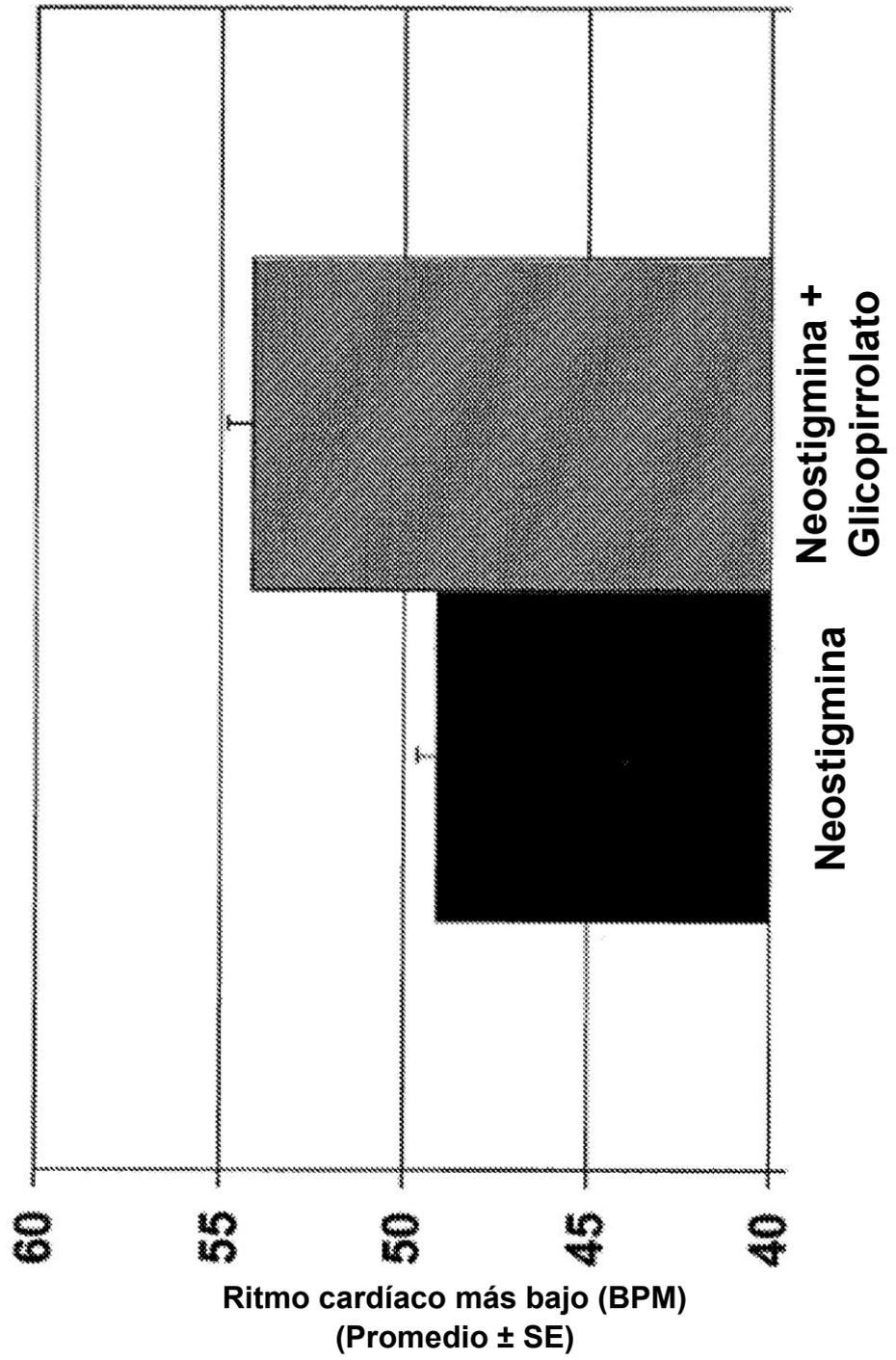


FIG. 8

