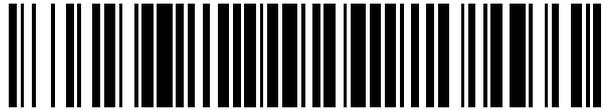


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 138**

51 Int. Cl.:

A61K 38/48 (2006.01)

A61P 7/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2007 E 07711275 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2012 EP 2004214**

54 Título: **Tratamiento local con factor VII**

30 Prioridad:

16.03.2006 US 782914 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.03.2013

73 Titular/es:

**STELLARIS PHARMACEUTICALS APS (100.0%)
C/O Henrichsen & Co., Statsautoriseret
Revisionsaktieselskab, Wildergade 10B
1408 Copenhagen K, DK**

72 Inventor/es:

UTTENTHAL, LARS OTTO

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 399 138 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

Tratamiento local con factor VII

Campo de la invención

5 La presente invención proporciona procedimientos para detener una hemorragia local clínicamente significativa de cualquier causa incluyendo, pero sin limitación, hemorragia intrauterina tal como hemorragia puerperal, hemorragia después de cesárea, hemorragia persistente o recurrente tal como hemorragia debida a fibroma uterino u otras neoplasias uterinas; hemorragia causada por cirugía ósea o articular, tal como cirugía aloplásica o cirugía artroscópica; hemorragia peritoneal, por ejemplo en peritonitis terciaria; hemorragia causada por resección hepática; hemorragia debida a cirugía pulmonar, como resección pulmonar o pleurectomía parietal; necrectomía cutánea
10 después de quemaduras en segundo y tercer grados; hemorragia causada por cirugía cardiovascular, por ejemplo, implantación de una aorta artificial, embolismo endoarterial o vasos hemorrágicos; hemorragia causada por esternotomía; hemorragia esofágica de una vena varicosa; hemorragia debida a cirugía de próstata; hemorragia en cabeza, garganta, nariz, oídos y boca; hemorragia debida a microcirugía del oído medio; hemorragia aguda, hemorragia crónica y hemorragia de aguda a crónica, incluyendo hemorragia debida a deficiencias congénitas o adquiridas de uno o más factores de coagulación sanguínea. Por "clínicamente significativo", se entiende en este contexto una duración y velocidad de pérdida de sangre que al presentarse requiere, o si no se detuviera requeriría previsiblemente, la transfusión de sangre completa o concentrado de eritrocitos para mantener la salud y la vida del paciente que padece esa pérdida de sangre. En los procedimientos de la presente invención, se administran directamente al sitio de sangrado factores de coagulación sanguínea activados, concretamente agentes
15 hemostáticos. Estos procedimientos son útiles en medicina clínica, por ejemplo en el campo de la cirugía. Los procedimientos de la presente invención son especialmente útiles en los campos de la obstetricia y ginecología. Estos procedimientos son también relevantes en los campos de hematología, reumatología, medicina de trasplantes, enfermedades infecciosas y oncología.

Antecedentes de la invención

25 Los tratamientos anteriores para sangrado local comprenden enfoques quirúrgicos y médicos. Entre los enfoques quirúrgicos, las lesiones locales pueden tratarse a veces mediante extirpación, cauterización, ligamiento o tamponación, pero esto se aplica solo a números y clases limitados de lesiones. Entre los enfoques médicos, el más común es la administración sistémica de plaquetas sanguíneas y/o factores de coagulación sanguínea de los que el paciente puede tener una deficiencia congénita o adquirida, y/o la administración sistémica de inhibidores de mecanismos fibrinolíticos (disolventes de coágulos). Los últimos incluyen ácido tranexámico, que inhibe la conversión de plasminógeno en la enzima fibrinolítica plasmina, y aprotinina, que inactiva las enzimas fibrinolíticas. La desventaja de estos enfoques médicos es que su efecto es a menudo inadecuado para detener el sangrado local, especialmente si esta está causado por una combinación de una o más lesiones locales y una deficiencia generalizada de uno o más mecanismos hemostáticos o está debida a una afección de la membrana capilar de etiología primaria, desconocida o derivada de una enfermedad o afección sistémica identificable, tal como
30 trasplante de médula ósea, quimioterapia, enfermedad autoinmunitaria sistémica o infección. La inhibición de la fibrinólisis puede detener la hemorragia solo si los mecanismos hemostáticos son adecuados para formar un coágulo sanguíneo en primer lugar.

35 El sangrado local es típicamente una emergencia médica en la que se requiere la detención rápida del sangrado, permitiendo a menudo un tiempo insuficiente para identificar las causas subyacentes con certeza, y en el que el tratamiento de la enfermedad subyacente se retrasa demasiado en comparación con la hemorragia aguda potencialmente mortal. Por lo tanto, los tratamientos médicos se suministran a menudo especulativamente y sin certeza de su eficacia en el paciente individual, pero con la intención de evitar o retardar la necesidad de una intervención quirúrgica más radical para detener el sangrado.

45 Las solicitudes de patente WO 01/85198, WO 03/037932 y WO 03/039584 dan a conocer el uso de variantes del factor de coagulación VIIa para el tratamiento de una variedad de tipos de sangrado, incluyendo sangrado uterino abundante. Se da a conocer también la administración local y parenteral de variantes del factor VIIa, dándose a conocer como preferida esta última. Los documentos no dan a conocer ninguna evidencia experimental del uso de administración local del factor VIIa. Tampoco hay divulgación en los documentos de FVIIa administrado por vía local para uso en el tratamiento de hemorragia puerperal o hemorragia por cesárea.

50 La solicitud de patente WO 93/06855 da a conocer el uso tópico de FVIIa incorporado a un portador biológicamente compatible para detener sangrados locales. No hay mención al sangrado intrauterino en la solicitud. La solicitud da a conocer que el FVIIa aplicado por vía tópica en una solución acuosa no tiene efecto sobre el control del sangrado venoso.

55 Sumario de la invención

La presente invención se refiere al factor de coagulación sanguíneo VII activado (FVIIa) o a un derivado biológicamente activo del mismo para uso como medicamento en el tratamiento o la prevención de sangrado

intrauterino seleccionado del grupo consistente en hemorragia puerperal y hemorragia por cesárea mediante la administración local de 0,1 µg a 5,0 mg por kg de peso corporal por administración.

- 5 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para administración local que comprende factor VIIa para uso como medicamento para el tratamiento o la prevención de sangrado intrauterino seleccionado del grupo consistente en hemorragia puerperal y hemorragia por cesárea, en el que se administra FVIIa a una dosificación de 0,1 µg a 5,0 mg por kg de peso corporal por administración.

Por consiguiente, la invención se refiere al uso de un factor de coagulación sanguínea para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de sangrado agudo o recurrente o crónico en un sujeto, en el que dicho medicamento se administra por vía local de diversos modos.

- 10 Es una ventaja de la presente invención que se reducen o evitan los efectos secundarios indeseados o efectos terapéuticos insuficientes de la administración sistémica de agentes trombóticos y/o hemostáticos.

Descripción detallada de la invención

- 15 La presente invención se refiere a la administración local a un sujeto, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano, lo más preferiblemente una mujer, de FVII humano purificado o concentrado o derivados biológicamente activos o análogos u homólogos del mismo, o FVII recombinante aunque preparado y especialmente factor VII humano activado, para detener el sangrado local, sin incluir sangrado traqueal, bronquial o alveolar o hemoptisis. Dicho sangrado puede ser el resultado de una afección aguda, una afección recurrente o una afección crónica localizada en el útero. El sangrado puede estar causado por o asociado a o ser el resultado de cirugía o cualquier otro daño.

20 Definiciones

Quando se usa en la presente memoria, el término "factor de coagulación sanguínea" incluye todos los factores proteicos, incluyendo pero sin limitación, factor VII, factor VIII, factor IX, factor V, factor XI, factor XIII y cualquier combinación de los mismos.

- 25 Cuando se usa en la presente memoria, "factor VII" o "FVII" se pretende que englobe polipéptidos del factor VII en su forma no escindida (zimógeno), así como aquellos que se han procesado proteolíticamente proporcionando sus formas bioactivas respectivas, que pueden designarse factor VIIa. Las secuencias nucleotídica y aminoácida completas para factor VII humano son conocidas, véase la patente de EE.UU. nº 4.784.950, Figuras 1 y 2a y 2b. Típicamente, el factor VII se escinde entre los residuos 152 y 153 proporcionando el factor VIIa. Cuando se usa en la presente memoria en relación con el factor VIIa, el término "variante" incluye, sin limitación, polipéptidos del factor VII que se han modificado químicamente respecto al factor VIIa humano y/o que contienen una o más alteraciones de secuencia aminoácida (tales como 20 o menos, por ejemplo 17 o menos, tales como 15 o menos, por ejemplo 13 o menos, tales como 11 o menos, por ejemplo 9 o menos, tales como 7 o menos, por ejemplo 5 o menos, tales como 3 o menos, por ejemplo 2 o menos, tales como 1 o menos) sustituciones, deleciones, inversiones o adiciones aminoácidas respecto al factor VIIa humano. Dichas variantes pueden exhibir diferentes propiedades respecto al factor VIIa humano, incluyendo estabilidad, unión a fosfolípido, actividad específica alterada y similares. Una variante del factor VIIa incluye polipéptidos que exhiben al menos aproximadamente un 10%, preferiblemente al menos aproximadamente un 30%, más preferiblemente al menos aproximadamente un 50% y lo más preferiblemente al menos aproximadamente un 70% de la actividad biológica específica del factor VIIa humano. Con fines de la invención, la actividad biológica del factor VIIa puede cuantificarse midiendo la capacidad de una preparación de promover la coagulación sanguínea usando plasma deficiente en factor VII y tromboplastina, como se describe, por ejemplo, en la patente de EE.UU. nº 5.997.864. En este ensayo, la actividad biológica se expresa como la reducción del tiempo de coagulación respecto a una muestra de control y se convierte en "unidades de factor VII" por comparación con un patrón de suero humano combinado que contiene 1 unidad de actividad de factor VII por ml. Como alternativa, la actividad biológica del factor VIIa puede cuantificarse (i) midiendo la capacidad del factor VIIa o de un equivalente del factor VIIa de producir factor X activado en un sistema que comprende factor de tejido embebido en una membrana lipídica y factor X. Se han expuesto ejemplos no limitantes de variantes del factor VIIa y la medida de su actividad biológica en el documento W02005074975. Ejemplos adicionales no limitantes de variantes del factor VIIa son polipéptidos que tienen más de un 50% de identidad de secuencia, y preferiblemente más de un 90% de identidad de secuencia (tal como más de un 91% de identidad de secuencia, por ejemplo, más de un 92% de identidad de secuencia, tal como más de un 93% de identidad de secuencia, por ejemplo más de un 94% de identidad de secuencia, tal como más de un 95% de identidad de secuencia, por ejemplo más de un 96% de identidad de secuencia, tal como más de un 97% de identidad de secuencia, por ejemplo más de un 98% de identidad de secuencia, tal como más de un 99% de identidad de secuencia, por ejemplo más de un 99,5% de identidad de secuencia) con el factor VIIa humano.

- 55 Se entiende adicionalmente que las moléculas de factor VII adecuadas para uso en la presente invención pueden estar derivatizadas o alteradas químicamente, por ejemplo, péptidos con residuos aminoácidos no naturales (por ejemplo, residuos de taurina, residuos de β- y γ-aminoácidos y residuos de D-aminoácidos), modificaciones del grupo funcional C-terminal tales como amidas, ésteres y modificaciones de la cetona C-terminal y modificaciones del

grupo funcional N-terminal tales como aminas aciladas, bases de Schiff o ciclación tal como se encuentra, por ejemplo, en el aminoácido ácido piroglutámico, o la molécula de factor VII puede estar ligada con cadenas de polietilenglicol (PEG).

5 El factor sanguíneo VII se purifica y/o concentra preferiblemente, y puede prepararse, por ejemplo, a partir de plasma o mediante tecnología de ADN recombinante que incluye la expresión en cultivo celular o animales transgénicos, o puede prepararse sintéticamente.

10 Se entiende por los términos "factor XIII" y "factor XIII activado" el factor XIII de coagulación sanguínea y sus formas activadas como se describen en el documento W09315234. Por conveniencia, las formas activadas del factor XIII, el factor XIII a'a y el factor XIII a'a', se designan individual o colectivamente como factor XIIIa. Cuando se usa con relación al factor XIIa, el término "variante" incluye formas biológicamente activas del factor XIIa que tienen al menos aproximadamente un 10%, preferiblemente al menos aproximadamente un 30%, más preferiblemente al menos aproximadamente un 50% y lo más preferiblemente al menos aproximadamente un 70% de la actividad biológica específica del factor XIIIa humano en un ensayo tal como se describe por Dvilansky *et al.* (1970). Son ejemplos no limitantes de variantes los polipéptidos que tienen al menos un 75% de identidad de secuencia con el factor XIII humano activado, tal como al menos un 85% de identidad de secuencia, por ejemplo al menos un 90% de identidad de secuencia, tal como al menos un 95% de identidad de secuencia, por ejemplo al menos un 96% de identidad de secuencia, tal como al menos un 98% de identidad de secuencia, por ejemplo al menos un 99% de identidad de secuencia con el factor XIII humano activado.

Ha de entenderse que los términos "sangrado" y "hemorragia" se usan intercambiabilmente en esa solicitud.

20 Indicaciones

En una realización, se usan los procedimientos de la presente invención para el tratamiento de hemorragia intrauterina, que puede ser debida a afecciones que incluyen hemorragia puerperal de origen desconocido o debida a la retención de membranas o cotiledones, endometritis, fibromas uterinos o malformaciones uterinas.

25 Por ejemplo, se cree que los procedimientos de la presente invención serán útiles en el tratamiento de hemorragia puerperal o sangrado puerperal grave después de cesárea.

Administración

La presente invención se refiere a la administración local de FVII. Los procedimientos de administración incluyen, pero sin limitación, el uso de factor VII en forma de una pulverización, red, venda, polvo, esponja, gránulo, emplasto, película, hisopo, gel, pasta, compresa y/o solución que comprende factor VII.

30 Por consiguiente, en una realización los procedimientos de administración incluyen, pero sin limitación, pulverización, lavado, irrigación o instilación, usando como fluido una composición fisiológicamente aceptable en que se han disuelto el factor o factores de coagulación sanguínea.

35 En otra realización, se administra el factor VII mediante aplicación local de un gel o pasta en que se ha disuelto el factor VII. Por ejemplo, el gel puede pulverizarse sobre el sitio de sangrado local o puede usarse una red de gel para administración local. El gel puede administrarse al canal óseo y/o la superficie ósea, por ejemplo, durante o después de una esternotomía y/o cirugía aloplásica y/o artroscópica.

Con relación a la administración al útero, los procedimientos incluyen, por ejemplo, lavado uterino o irrigación uterina o instilación uterina según procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia.

40 Por tanto, en una realización de la presente invención, se administra el factor VII por vía intrauterina. Dicha administración puede administrarse, por ejemplo, mediante incisión en el útero o por un tubo en el canal cervicouterino. En una realización preferida, la incisión en el útero está asociada a una cesárea.

45 En una realización adicional de la presente invención, se administra factor VII al útero intacto. En un ejemplo no limitante, se inserta un catéter que porta cerca de su salida un globo hinchable de aproximadamente 100 ml de capacidad en la cavidad uterina y se infla el globo con solución salina isotónica estéril para sellar la cavidad uterina a nivel ístmico o cervicouterino. Se lava entonces la cavidad uterina con 50 ml de fluido fisiológicamente compatible estéril en el que se han disuelto el factor o factores de coagulación sanguínea. Este lavado puede repetirse a intervalos cortos hasta que cesa la hemorragia.

50 En otra realización de la presente invención, se administra factor VII al útero no intacto. En un ejemplo no limitante, se empapa un hisopo quirúrgico con 50 ml de fluido fisiológicamente compatible estéril en el que se han disuelto el factor o factores de coagulación sanguínea, y se usa para comprimir el sitio de sangrado. Se repite este procedimiento a intervalos cortos hasta que cesa la hemorragia. Después de reparar el útero, puede disponerse un catéter con un globo hinchable de 100 ml en la cavidad para lavado de seguimiento como se describe para el útero intacto.

La administración de factores de coagulación por vía intrauterina para el tratamiento de sangrado intrauterino en el útero intacto o mediante aplicación local directa en el caso de útero no intacto según la presente invención proporciona una útil nueva adición a los procedimientos de tratamiento de dicho sangrado. Además, se espera que la administración intrauterina o local de factores de coagulación evite los efectos trombóticos potenciales indeseados de la administración sistémica de factores de coagulación tales como factor VII activado recombinante humano (FVIIrh), cuyo uso intravenoso está potencialmente asociado a una incidencia significativa de trombosis.

5

Una realización preferida de la presente invención comprende la administración intrauterina local a pacientes humanos con hemorragia puerperal de FVIIrh mediante la instilación intrauterina de un fluido fisiológicamente compatible, que en su forma más sencilla puede ser 50 ml de solución salina isotónica en que se ha disuelto una dosis adecuada (por ejemplo, al menos 4,8 mg) de FVIIrh, si es necesario suplementados con una dosis adecuada (por ejemplo, 625 U) de factor de coagulación sanguínea humano XIII o factor XIII activado disuelto en el mismo fluido. Se repite esta administración a intervalos dependiendo de la persistencia del sangrado uterino. Pueden aplicarse las mismas composiciones mediante compresión directa con un hisopo quirúrgico en el caso de útero no intacto. Los intervalos de administración mediante lavado uterino o aplicación directa con un hisopo quirúrgico se deciden empíricamente por el cirujano de tratamiento y pueden ser tan cortos como de 5 minutos y tan largos como de 15 o 20 minutos, pero pueden ser típicamente de aproximadamente 10 minutos.

10

Para administración a otras zonas, pueden usarse una variedad de formas de administración. Por ejemplo, en una realización, se administra el factor VII como irrigación del canal óseo. En una realización adicional, se administra el factor VII como irrigación intraarticular. El factor VII puede administrarse también como irrigación intraperitoneal.

20

En otra realización, se dispone una red que comprende factor VII en el sitio de sangrado, como una superficie de tejido después de cirugía, por ejemplo en la superficie de resección después de la resección o cualquier otro sitio de sangrado local.

En otra realización de la presente invención, se administra factor VII al sitio de sangrado como una pulverización, tal como por ejemplo un polvo o solución o gel aerosolizado.

25

También puede administrarse por vía local el factor VII con un dispositivo médico recubierto con una composición farmacéutica que comprende el factor VII. Por ejemplo, pueden usarse para administración una espiral usada para embolismo y/o un globo y/o una prótesis recubiertos con una composición que comprende factor VII.

Las posibles modalidades de tratamiento incluyen el uso de una solución de factor de coagulación sanguínea, preferiblemente factor VIIa o una variante biológicamente activa del mismo, como primera línea de tratamiento mediante los procedimientos descritos anteriormente, seguido de las modalidades de tratamiento convencionales enumeradas a continuación; el uso de dicha solución como primera línea de tratamiento mediante lavado pélvico o taponamiento con hisopos quirúrgicos empapados en situaciones de sangrado abundante de cualquier causa durante cirugía; el uso de dicha solución como primera línea de tratamiento en casos con sangrado grave, tales como sangrado uterino grave y/o en casos en que se requiera el taponamiento de la cavidad vaginal.

30

Los factores de coagulación sanguínea humanos purificados o concentrados que se pretenden administrar de este modo comprenden en principio cualquiera de los factores de coagulación proteicos, más preferiblemente un factor de coagulación necesario para hemostasis intrauterina local, y lo más preferiblemente factor VII activado, o una variante biológicamente activa del mismo y/o un factor de coagulación sanguínea que promueve la solidez y resistencia del coágulo a la fibrinólisis, tal como factor XIII o factor XIIIa o una variante biológicamente activa del mismo. Los factores de coagulación sanguínea preferiblemente se purifican y/o concentran y pueden prepararse, por ejemplo, a partir de plasma o mediante tecnología de ADN recombinante que incluye la expresión en cultivo celular o animales transgénicos.

35

La administración de factores de coagulación por vía intrauterina para el tratamiento de sangrado intrauterino en el útero intacto, o mediante aplicación local directa en el caso de útero no intacto según la presente invención, proporciona una útil nueva adición a los procedimientos de tratamiento de dicho sangrado. Además, se espera que la administración intrauterina o local de factores de coagulación evite los efectos trombóticos potenciales indeseados de la administración sistémica de factores de coagulación tales como factor VII activado recombinante humano (FVIIrh), cuyo uso intravenoso está potencialmente asociado a una incidencia significativa de trombosis.

45

Una realización preferida de la presente invención comprende la administración intrauterina local a pacientes humanos con hemorragia puerperal de FVIIrh mediante instilación intrauterina de un fluido fisiológicamente compatible, que en su forma más sencilla puede ser 50 ml de solución salina isotónica en que se ha disuelto una dosis adecuada (por ejemplo, al menos 4,8 mg) de FVIIrh, si es necesario suplementada con una dosis adecuada (por ejemplo, 625 U) de factor de coagulación sanguínea XIII humano o factor XIII activado disuelto en el mismo fluido. Se repite esta administración en intervalos que dependen de la persistencia del sangrado intrauterino. Pueden aplicarse las mismas composiciones mediante compresión directa con un hisopo quirúrgico en el caso de útero no intacto. Los intervalos de administración mediante lavado uterino o aplicación directa con un hisopo quirúrgico se deciden empíricamente por el cirujano de tratamiento y pueden ser tan cortos como de 5 minutos y tan largos como de 15 o 20 minutos, pero pueden ser típicamente de aproximadamente 10 minutos.

50

55

En los tratamientos anteriores, es esperada que cualquiera o todas las modalidades de tratamiento para hemorragia local se apliquen antes de, simultáneamente a o inmediatamente después del tratamiento de la presente invención; estas modalidades de tratamiento incluyen la administración intravenosa de agentes uterotónicos, agentes antifibrinolíticos tales como ácido tranexámico o aprotinina o inhibidor 1 de activador de plasminógeno (PAI-1),

- 5 plasma recién congelado, plaquetas sanguíneas, fibrinógeno, seroalbúmina humana y fluidos cristaloides fisiológicamente compatibles. El estado de coagulación del paciente se monitoriza mediante ensayos del perfil de coagulación sanguínea disponibles para proporcionar información de fondo. El tratamiento con un factor de coagulación sanguínea que no sea factor XIII ni factor XIIIa puede combinarse con la aplicación de factor XIII o factor XIIIa, y opcionalmente también con agentes antifibrinolíticos.
- 10 Como tratamientos suplementarios o combinatorios, pueden administrarse los mismos factores de coagulación por vía intravenosa, preferiblemente en la misma o similar dosis.

Es un aspecto de la presente invención y su realización preferida la administración opcional de factor XIII o factor XIIIa humano, por ejemplo, preparado a partir de plasma o mediante tecnología de ADN recombinante que incluye la expresión en cultivo celular o animales transgénicos, como terapia suplementaria para estabilizar el coágulo ya

- 15 formado como consecuencia del factor VIIa que se ha aplicado localmente al útero. Con respecto a esta terapia complementaria, el factor XIII o factor XIIIa pueden aplicarse por vía local mediante los procedimientos especificados anteriormente o pueden administrarse por vía intravenosa.

Preparación de factor VII

El factor VII puede purificarse a partir de sangre o plasma o el factor VII puede producirse recombinantemente. Se han publicado una variedad de procedimientos para producir factor VII. Véanse, por ejemplo, el documento WO 00 28065 para la liberación de alta eficacia de FVII recombinante a partir de células eucarióticas y el documento WO 02 29084 para la producción a gran escala de FVII recombinante.

- 20

Composiciones farmacéuticas

Las composiciones o formulaciones farmacéuticas para uso en la presente invención incluyen una preparación de factor VIIa en combinación con, preferiblemente disuelto en, un portador farmacéuticamente aceptable, preferiblemente un portador o diluyente. La composición farmacéutica puede ser un sólido, un líquido, un gel o un aerosol. La composición farmacéutica puede ser, por ejemplo, una pulverización, una solución o un polvo. El portador puede ser un gel, una pasta, un sólido o un portador acuoso. El gel puede usarse, por ejemplo, en forma de una película, una pulverización o un gel amorfo. El gel es preferiblemente un hidrogel. El portador sólido será preferiblemente un polvo, esponja, gránulo, emplastro, película, hisopo quirúrgico o compresa o venda o red. Pueden usarse una variedad de portadores acuosos, tales como solución salina al 0,9%, solución salina tamponada, tampones fisiológicamente compatibles y similares. Las composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia. Las soluciones acuosas resultantes pueden envasarse para uso o filtrarse en condiciones asépticas y liofilizarse, disolviéndose la preparación liofilizada en una solución acuosa estéril antes de la administración.

- 25
- 30
- 35

El portador farmacéuticamente aceptable estará compuesto típicamente por macromoléculas naturales tales como gelatina, colágeno, ácido algínico, celulosa, quitina, fibrinógeno, fibrina, productos de la escisión de fibrina, fibronectina, fragmentos de fibronectina, globulina, mioglobulina, caseína, queratina, albúmina, polisacáridos, por ejemplo dextranos, glucosaminoglucanos, agar, pectina o almidón, o por moléculas naturales modificadas químicamente tales como gelatina desnaturalizada, ácido algínico-alginatos, por ejemplo alginato de calcio, celulosa oxidada, éteres de celulosa sustituidos, por ejemplo, glicolcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ésteres de celulosa sustituidos, por ejemplo, celulosa acetilada, ésteres de celulosa sustituidos, por ejemplo, etilcelulosa acetilada o quitosano, o por polímeros sintéticos tales como polímeros vinílicos, por ejemplo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), polivinilpirrolidona y poli(alcohol vinílico), poli(ácido glicólico), poli(ácido láctico), polidextrosas o copolímeros tales como copolímeros de polioxitileno-polioxiopropileno, o por fibras naturales, fibras sintéticas o mezclas de cualquiera de los materiales/compuestos anteriores.

- 40
- 45

El portador puede contener además un inhibidor fibrinolítico tal como aprotinina, ácido ϵ -aminocaproico o ácido tranexámico. Puede contener también un estabilizador tal como aminoácidos de origen natural, mono- o disacáridos, poliglicoles, glicerol, proteínas o una sal metálica, tal como sales de calcio, y mezclas de los mismos. También pueden añadirse sales de tamponación, tales como acetatos de metal alcalino, carbonatos o hidrogenocarbonatos de metal alcalino, citratos de metal alcalino, fosfatos o hidrogenofosfatos de metal alcalino, succinatos de metal alcalino, imidazol, TRIS y sistemas de tamponación bipolares, y mezclas de los mismos. Además, pueden añadirse agentes antimicrobianos o bacteriostáticos tales como antibióticos, sulfonamidas, agentes antimicóticos, compuestos antivíricos y conservantes.

- 50
- 55

Los portadores sólidos se seleccionarán típicamente de aquellos ya usados como agentes hemostáticos tales como celulosa modificada, colágeno, gelatina, alginato o polímeros sintéticos.

Las composiciones pueden contener sustancias auxiliares o coadyuvantes farmacéuticamente aceptables incluyendo, sin limitación, agentes de ajuste del pH y de tamponación y/o agentes de ajuste de la tonicidad tales como, por ejemplo, acetato de sodio, lactato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, etc. Las formulaciones pueden contener portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables incluyendo microesferas, liposomas, microcápsulas, nanopartículas o similares. Los liposomas convencionales están compuestos típicamente por fosfolípidos (neutros o cargados negativamente) y/o colesterol. Los liposomas son estructuras vesiculares basadas en bicapas lipídicas que rodean compartimentos acuosos. Pueden variar en sus propiedades fisicoquímicas tales como tamaño, composición lipídica, carga superficial y número y fluidez de las bicapas fosfolipídicas. Los lípidos más frecuentemente usados para la formación de liposomas son: 1,2-dilauroil-sn-glicero-3-fosfocolina (DLPC), 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DMPC), 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DPPC), 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC), 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DOPC), 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DMPE), 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DPPE), 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DOPE), 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfato (sal monosódica) (DMPA), 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfato (sal monosódica) (DPPA), 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfato (sal monosódica) (DOPA), 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-[fosfo-rac-(1-glicerol)] (sal sódica) (DMPG), 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-[fosfo-rac-(1-glicerol)] (sal sódica) (DPPG), 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-[fosfo-rac-(1-glicerol)] (sal sódica) (DOPG), 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-[fosfo-L-Serina] (sal sódica) (DMPS), 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-[fosfo-L-serina] (sal sódica) (DPPS), 1,2-fioleoil-sn-glicero-3-[fosfo-L-serina] (sal sódica) (DOPS), 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina-N-(glutarilo) (sal sódica) y 1,1',2,2'-tetramiristoilcardiolipina (sal amónica). Se prefieren formulaciones compuestas por DPPC en combinación con otros lípidos o modificadores de liposomas, por ejemplo, en combinación con colesterol y/o fosfatidilcolina.

Los liposomas de circulación prolongada se caracterizan por su capacidad de extravasarse en sitios corporales en que aumenta la permeabilidad de la pared vascular. El modo más popular de producir liposomas de circulación prolongada es unir covalentemente el polímero hidrófilo polietilenglicol (PEG) con la superficie externa del liposoma. Son algunos de los lípidos preferidos: 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina-N[metoxi(polietilenglicol)-2000] (sal amónica), 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina-N[metoxi(polietilenglicol)-5000] (sal amónica), 1,2-dioleoil-3-trimetilamoniopropano (sal cloruro) (DOTAP).

Los lípidos posibles aplicables a liposomas se suministran por Avanti, Polar lipids, Inc, Alabaster, AL. Adicionalmente, la suspensión liposómica puede incluir agentes protectores de lípidos que protegen a lípidos contra los daños por radicales libres y peroxidativos de lípidos en el almacenamiento. Se prefieren inactivadores lipófilos exentos de radicales, tales como α -tocoferol y quelantes específicos de hierro hidrosolubles tales como ferrioxianina.

Están disponibles una variedad de procedimientos para preparar liposomas como se describe, por ejemplo, en Szoka *et al.*, *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.* 9: 467 (1980), las patentes de EE.UU. n° 4.235.871, 4.501.728 y 4.837.028. Se describe un procedimiento en el ejemplo 9. Otro procedimiento produce vesículas multilamelares de tamaños heterogéneos. En este procedimiento, se disuelven los lípidos formadores de vesícula en un disolvente orgánico o sistema de disolventes adecuado y se seca a vacío o con gas inerte formando una película lipídica fina. Si se desea, la película puede redisolverse en un disolvente adecuado, tal como *tert*-butanol, y liofilizarse entonces formando una mezcla lipídica más homogénea que está en una forma de tipo polvo más fácilmente hidratada. Esta película se recubre con una solución acuosa del fármaco diana y el componente orientador y se deja hidratar, típicamente durante un periodo de 15-60 minutos, con agitación. La distribución de tamaños de las vesículas multilamelares resultantes puede desplazarse hacia tamaños menores hidratando los lípidos en condiciones de agitación más vigorosas o añadiendo detergentes solubilizantes tales como desoxicolato.

Las micelas se forman mediante tensioactivos (moléculas que contienen una porción hidrófoba y uno o más grupos iónicos o fuertemente hidrófilos de otro modo) en solución acuosa.

Puede usarse en las micelas de la presente invención tensioactivos comunes bien conocidos por un experto en la materia. Los tensioactivos adecuados incluyen laurato de sodio, oleato de sodio, laurilsulfato de sodio, octaoxietilenglicolmonododeciléter, octoxinol 9 y PLURONIC F-127 (Wyandotte Chemicals Corp.). Son tensioactivos preferidos detergentes de polioxietileno y polioxipropileno no iónicos compatibles con la inyección IV tales como TWEEN-80, PLURONIC F-68, n-octil- β -D-glucopiranosido y similares. Además, pueden usarse también para la formación de micelas fosfolípidos tales como los descritos para uso en la producción de liposomas.

En algunos casos, será ventajoso incluir un compuesto que promueva el suministro de la sustancia activa a su diana.

Preferiblemente, la composición farmacéutica permite que el factor VII permanezca en contacto con el sitio de sangrado. Una composición farmacéutica preferida conduce a una unión aumentada a TF y/o a una absorción y/o unión aumentada con el tejido local y/o protege al factor VII de la degradación.

En un producto listo para usar, la incorporación de FVII al material portador puede realizarse mediante diversos procedimientos conocidos tales como coprecipitación, hinchamiento, dispersión, mezclado, empapado, pulverización, imbibición, inyección o una combinación de los mismos.

Si el portador es un gel o una pasta, el FVII se incorpora preferiblemente al material portador en condiciones asépticas. Esto puede llevarse a cabo añadiendo una solución adecuada de FVII al material portador, que se agita entonces suavemente por medios adecuados obteniéndose una distribución uniforme del FVII en el gel o pasta. El material portador cargado con FVII se transfiere entonces a una forma de envasado adecuada, por ejemplo, un tubo, un envase plástico o una jeringuilla. Puede llevarse a cabo una esterilización terminal, por ejemplo, mediante calor o radiación ionizante.

Si el portador es sólido, puede cargarse con FVIIa disponiendo el material en una solución adecuada de FVIIa durante un periodo suficiente para asegurar que el material portador se empapa adecuadamente con la solución de FVIIa. El FVIIa puede incorporarse también al portador sólido mediante pulverización, imbibición o múltiples inyecciones. Después del secado a vacío o liofilización para evaporar el exceso de agua, se transfiere el portador impregnado con FVIIa a un envase adecuado, tal como bolsas de papel o un envase de tipo blíster y se esteriliza terminalmente, por ejemplo, mediante calor, óxido de etileno o radiación ionizante.

El FVIIa puede añadirse también al portador justo antes del uso, por ejemplo pulverizando una solución adecuada de FVIIa sobre el material portador para embeber al portador con una solución de FVIIa. Como alternativa, la solución de FVIIa puede inyectarse en el portador.

Regímenes de dosificación

Se administran las preparaciones de manera compatible con la formulación de dosificación y en una cantidad tal que sea terapéuticamente eficaz. La cantidad a administrar depende del sujeto a tratar incluyendo, por ejemplo, el peso y edad del sujeto, la enfermedad a tratar y la etapa de la enfermedad. Los intervalos de dosificación adecuados son, por kilo de peso corporal, normalmente del orden de varios cientos de μg de ingrediente activo por administración, con un intervalo preferido de aproximadamente $0,1 \mu\text{g}$ a $10000 \mu\text{g}$ por kilo de peso corporal. Usando las formas monoméricas de los compuestos, las dosificaciones adecuadas están a menudo en el intervalo de $0,1 \mu\text{g}$ a $5000 \mu\text{g}$ por kilo de peso corporal, tal como en el intervalo de aproximadamente $0,1 \mu\text{g}$ a $3000 \mu\text{g}$ por kilo de peso corporal, y especialmente en el intervalo de aproximadamente $0,1 \mu\text{g}$ a $1000 \mu\text{g}$ por kilo de peso corporal. Usando las formas multiméricas de los compuestos, las dosificaciones adecuadas están a menudo en el intervalo de $0,1 \mu\text{g}$ a $1000 \mu\text{g}$ por kilo de peso corporal, tal como en el intervalo de aproximadamente $0,1 \mu\text{g}$ a $750 \mu\text{g}$ por kilo de peso corporal, y especialmente en el intervalo de aproximadamente $0,1 \mu\text{g}$ a $500 \mu\text{g}$ por kilo de peso corporal, tal como en el intervalo de aproximadamente $0,1 \mu\text{g}$ a $250 \mu\text{g}$ por kilo de peso corporal. La administración puede efectuarse una vez o puede estar seguida de administraciones posteriores. Una dosificación preferida sería de aproximadamente $0,1$ a aproximadamente $5,0 \text{ mg}$, preferiblemente de aproximadamente $0,3 \text{ mg}$ a aproximadamente $3,0 \text{ mg}$, tal como de aproximadamente $0,5$ a aproximadamente $1,5 \text{ mg}$, y especialmente en el intervalo de $0,8$ a $1,0 \text{ mg}$ por administración. La dosificación dependerá también de la vía de administración y variará con la edad, sexo y peso del sujeto a tratar. Una dosificación preferida de formas multiméricas estaría en el intervalo de 1 mg a 70 mg por 70 kg de peso corporal.

Envase médico

Los compuestos usados en la invención pueden administrarse solos o en combinación con portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis sencillas o múltiples. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

Se prefiere que los compuestos según la invención se proporcionen en un kit. Dicho kit contiene típicamente un compuesto activo en formas de dosificación para administración. Una forma de dosificación contiene una cantidad suficiente de compuesto activo tal que pueda obtenerse un efecto deseable cuando se administra a un sujeto.

Los beneficios de la presente invención se espera que incluyan una reducción de la pérdida de sangre en las afecciones hemorrágicas descritas, dando como resultado una menor morbilidad y mortalidad por estas afecciones; una reducción de los efectos indeseados de la administración sistémica de factores de coagulación sanguínea, tales como trombosis; una reducción de la necesidad de procedimientos de emergencia hemostáticos adicionales tales como embolismo arterial, ligamiento de la arteria ilíaca interna u ovárica, colocación de suturas de compresión uterina externas o histerectomía.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se trata una mujer con sangrado puerperal derivado de cesárea o después de parto vaginal con una esponja o espuma biodegradable impregnada con factor VII activado recombinante o factores de coagulación activados similares o con lavado intrauterino con fluido que contiene factor VII activado recombinante o factores de coagulación activados similares; se administran todos, concretamente espuma, esponja y/o fluido de lavado, por vía cervicouterina usando un catéter con un globo hinchable para mantener el fármaco disuelto en el espacio intrauterino durante 10-30 minutos o más hasta obtener la hemostasis o durante la cirugía de cesárea por vía transuterina directamente en la cavidad uterina, donde se disuelve un lavado de FVIIa en un volumen de 100 ml de

solución salina isotónica o más, donde se disuelve una dosis de FVIIa a una dosis de 20-50 µg/kg de peso corporal o más. El tratamiento puede repetirse en intervalos de 20-30 minutos o más 2-3 veces o más hasta obtener la hemostasis.

Ejemplo 2

- 5 En el ejemplo 1, puede usarse un parche en lugar de la esponja.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Factor de coagulación sanguínea VII activado (FVIIa) o un derivado biológicamente activo del mismo para uso como medicamento en el tratamiento o la prevención de sangrado intrauterino seleccionado del grupo consistente en hemorragia puerperal o hemorragia por cesárea mediante la administración intrauterina de 0,1 µg a 5,0 mg por kg de peso corporal por administración.
2. El factor de coagulación sanguínea VII activado (FVIIa) o un derivado biológicamente activo del mismo para uso según la reivindicación 1, en el que el sangrado está asociado a cirugía y/o daño.
- 10 3. El factor de coagulación sanguínea VII activado (FVIIa) o un derivado biológicamente activo del mismo para uso según las reivindicaciones precedentes, en el que el factor VIIa se administra en forma de una pulverización, red, venda, polvo, esponja, gránulo, emplasto, película, hisopo, gel, pasta, compresa o solución que comprende factor VIIa.
4. El factor de coagulación sanguínea VII activado (FVIIa) o un derivado biológicamente activo del mismo para uso según las reivindicaciones precedentes, en el que la administración se selecciona de pulverización, lavado, irrigación o instilación de una solución que comprende factor VIIa.
- 15 5. El factor de coagulación sanguínea VII activado (FVIIa) o un derivado biológicamente activo del mismo para uso según las reivindicaciones precedentes, en el que el factor VIIa se administra por instilación intrauterina de una solución del factor VIIa.
- 20 6. El factor de coagulación sanguínea VII activado (FVIIa) o un derivado biológicamente activo del mismo para uso según las reivindicaciones precedentes, en el que el factor VIIa se administra por lavado intrauterino de una solución del factor VIIa.
7. El factor de coagulación sanguínea VII activado (FVIIa) o un derivado biológicamente activo del mismo para uso según las reivindicaciones precedentes, en el que el factor VIIa se administra por irrigación intrauterina de una solución del factor VIIa.
- 25 8. El factor de coagulación sanguínea VII activado (FVIIa) o un derivado biológicamente activo del mismo para uso según las reivindicaciones precedentes, en el que el factor VIIa se administra por incisión en el útero.
9. El factor de coagulación sanguínea VII activado (FVIIa) o un derivado biológicamente activo del mismo para uso según las reivindicaciones precedentes, en el que el factor VIIa se administra por un tubo en el canal cervicouterino.
- 30 10. El factor de coagulación sanguínea VII activado (FVIIa) o un derivado biológicamente activo del mismo para uso según las reivindicaciones precedentes, en el que el factor VIIa se administra por la cavidad uterina usando un catéter.
11. El factor de coagulación sanguínea VII activado (FVIIa) o un derivado biológicamente activo del mismo para uso según las reivindicaciones precedentes, en el que el factor VIIa se administra a una dosis de 0,3 mg a 3,0 mg/kg de peso corporal.
- 35 12. El factor de coagulación sanguínea VII activado (FVIIa) o un derivado biológicamente activo del mismo para uso según las reivindicaciones precedentes, en el que el factor VIIa se administra a una dosis de 0,5 mg a 1,5 mg/kg de peso corporal.
13. El factor de coagulación sanguínea VII activado (FVIIa) o un derivado biológicamente activo del mismo para uso según las reivindicaciones precedentes, en el que el sangrado intrauterino es hemorragia puerperal.
- 40 14. El factor de coagulación sanguínea VII activado (FVIIa) o un derivado biológicamente activo del mismo para uso según las reivindicaciones precedentes, en el que la hemorragia puerperal está causada por o asociada a la retención de membranas y/o cotiledones.
- 45 15. Una composición farmacéutica para administración local que comprende factor VIIa para uso como medicamento para el tratamiento o la prevención de sangrado intrauterino seleccionado del grupo consistente en hemorragia puerperal y hemorragia por cesárea, en la que se administra FVIIa en una dosificación de 0,1 µg a 5,0 mg por kilo de peso corporal por administración.