

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 440 818**

51 Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/29 (2006.01)

A61P 7/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2006 E 06824731 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2013 EP 1885347**

54 Título: **Composición y procedimiento para tratar hemorragias nasales**

30 Prioridad:

05.05.2005 US 122894

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

30.01.2014

73 Titular/es:

**BINYARCO LLC (100.0%)
35974 SOLON ROAD
BENTLEYVILLE, OH 44022, US**

72 Inventor/es:

BINDER, JEFFREY, E.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 440 818 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

Composición y procedimiento para tratar hemorragias nasales

Campo de la invención

5 La invención se refiere generalmente al cuidado médico y más específicamente a composiciones y procedimientos para tratar hemorragias nasales, es decir, tratar epistaxis.

Antecedentes de la invención

10 La hemorragia nasal, científicamente llamada epistaxis, es un problema en el mundo que frecuentemente requiere asistencia médica para su control. La inhalación de aire frecuentemente tiene un efecto secante excesivo sobre las delicadas membranas nasales húmedas que revisten la nariz de una persona, dejando las membranas nasales altamente vasculares susceptibles a agrietamiento, erosión y traumatismo mecánico local con posterior hemorragia nasal o epistaxis. El traumatismo cerrado a la nariz, estornudos y otras cosas puede producir hemorragias nasales. Aunque alguna hemorragia es arterial y profusa, la abrumadora mayoría de las hemorragias nasales humanas son ligeras y localizadas en el área delantera de la nariz que está accesible por los orificios nasales y frecuentemente es recurrente.

15 La incidencia informada de epistaxis oscila del 7% al 60% de la población, buscando solo el 6% atención médica. Se espera que la frecuencia de hemorragia nasal o epistaxis aumente debido a personas que viven en entornos secos, alergias nasales, irritantes nasales locales tales como contaminantes, y el uso creciente de aspirina y otros fármacos que reducen o afectan la coagulación de la sangre.

20 A pesar de la naturaleza mundial y frecuente de la epistaxis, actualmente está disponible poco para el tratamiento inmediatamente disponible. Tratamientos anecdóticos incluyen apretarse la nariz, bolsas de hielo a la cara o cuello y mantener la cabeza en una posición dependiente hacia abajo. Se han descrito varios dispositivos mecánicos para personal no médico y se basan ampliamente en aplicar presión al interior de la nariz mediante diversos dispositivos tales como inflado de globo intranasal, instrumentos de pinzamiento o esponjas intranasales suaves que se colocan junto al sitio de hemorragia para aplicar presión mecánica. Los médicos frecuentemente cauterizan sitios de hemorragia nasal usando agentes eléctricos y químicos. Algunas veces se desarrolla hemorragia impredecible después del intento de cauterizar y frecuentemente se coloca taponamiento nasal para ayudar a controlar la futura hemorragia. Se ha sugerido alginato de calcio recubierto sobre esponja intranasal como tratamiento para epistaxis.

Descripción resumida de la invención

30 Tratar epistaxis, que comprende una etapa de administrar a un paciente que padece epistaxis una cantidad eficaz de una composición que comprende subgalato de bismuto y un agente de vasoconstricción. Se proporciona una composición para tratar epistaxis. La composición comprende subgalato de bismuto y un agente de vasoconstricción. La composición es eficaz para tratar epistaxis cuando se aplica tópicamente a un paciente que padece epistaxis. El subgalato de bismuto está presente en la composición en un porcentaje en peso eficaz para ayudar en la ralentización o detención de la epistaxis. El agente de vasoconstricción está presente en la composición en un porcentaje en peso eficaz para ayudar en la ralentización o detención de la epistaxis. El porcentaje en peso de subgalato de bismuto y el porcentaje en peso del agente de vasoconstricción son eficaces, en combinación, para ralentizar o detener la epistaxis cuando la composición se administra a un paciente que padece epistaxis.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas de la invención

40 Como se usa en el presente documento, cuando se administra un intervalo tal como 5-25 ó 5 a 25, esto significa preferentemente al menos 5 y, por separado e independientemente, preferentemente no más de 25.

Un agente de vasoconstricción es un agente que produce un estrechamiento de la luz de vasos sanguíneos e incluye aquellos agentes de vasoconstricción conocidos en la técnica, que incluyen epinefrina, fenilefrina, oximetazolina, norepinefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina, levodesoxiefedrina, efedrina, adrenocromo, tetrahidrozolina, y mezclas de los anteriores.

45 La composición farmacéutica inventada para efecto hemostático comprende subgalato de bismuto y un agente de vasoconstricción. El subgalato de bismuto es un polvo amarillo azafrán que es insoluble en agua y que tiene la fórmula $C_6H_2(OH)_3COOBi(OH)_2$. Está disponible de Mallinckrodt Baker, Inc. como el prod. de Mallinckrodt nº 0304, que es 90-100% en peso de subgalato de bismuto. Su nº CAS es 99-26-3. El subgalato de bismuto está generalmente disponible como un polvo relativamente puro, por ejemplo, 70% al 80% al 90% al 95% al 98% al 99% al 100% de subgalato de bismuto puro en peso.

50 El agente de vasoconstricción es preferentemente epinefrina, fenilefrina, oximetazolina, norepinefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina, levodesoxiefedrina, epnedrina, adrenocromo, tetrahidrozolina, y mezclas de los mismos, más preferentemente aquellos agentes de vasoconstricción que presentan efecto vasoconstrictor durante más de dos horas después de la aplicación intranasal, más

preferentemente aquellos agentes de vasoconstricción que presentan efecto vasoconstrictor durante mientras que o más que la fenilefrina presente efecto vasoconstrictor después de la aplicación intranasal, más preferentemente oximetazolina. Los agentes de vasoconstricción están generalmente disponibles en una disolución acuosa diluida (una disolución concentrada podría actuar muy rápido o demasiado), preferentemente a una concentración de 0,00001 - 10 por ciento en peso, más preferentemente 0,001 - 1 por ciento en peso, más preferentemente 0,01 - 0,1 por ciento en peso, preferentemente en líquido acuoso o disolución acuosa. Un agente de vasoconstricción preferido es una disolución acuosa al 0,05% de oximetazolina.

La composición inventada es preferentemente una pasta formada con agua, preferentemente una pasta blanda y maleable que puede extenderse fácilmente en una delgada capa, tal como 0,01 - 4 ó 0,05 - 3 ó 0,2 a 2 ó 0,5 a 1,5 o aproximadamente 1 mm de espesor, usando un cuchillo para mantequilla, dedo u otro instrumento; la pasta se aplica preferentemente intranasalmente a estos espesores preferidos. Una pasta blanda tal como esta puede extenderse más fácilmente sobre una compresa o esponja y aplicarse intranasalmente al orificio nasal que sangra de manera que la pasta se aplique tópicamente a las membranas mucosas nasales que sangran. La pasta blanda se prepara preferentemente mezclando polvo de subgalato de bismuto con un agente de vasoconstricción en disolución acuosa como se ha descrito anteriormente, por ejemplo 0,01 - 5, más preferentemente 0,1 - 3, más preferentemente 0,3 - 2, más preferentemente 0,4 - 1,3, más preferentemente 0,5 - 1, más preferentemente aproximadamente 0,7, ml de agente de vasoconstricción en disolución acuosa por 1 gramo de polvo de subgalato de bismuto tal como el prod. de Mallincknott nº 0304. La composición tiene preferentemente 3 - 99,99999, más preferentemente 25 - 95, más preferentemente 40 - 80, más preferentemente 50 - 70, por ciento en peso de subgalato de bismuto (es decir, en forma de pasta), y 0,00001 - 20, más preferentemente 0,0001 - 2, más preferentemente 0,002 - 0,2, por ciento en peso de agente de vasoconstricción (no considerándose el agua un agente de vasoconstricción). La composición inventada consiste preferentemente en o consiste esencialmente en polvo de subgalato de bismuto comercialmente disponible mezclado con agente de vasoconstricción comercialmente disponible (preferentemente en disolución acuosa), pero alternativamente o menos preferentemente pueden añadirse otros componentes tales como vehículos, cargas, diluyentes, sustancias de relleno, espesantes, etc., como se conoce en la técnica, tales como almidón de maíz, talco, etc. Alternativamente puede añadirse alginato de calcio, preferentemente a una tasa de 0,1-10 ó 0,5-10 ó 1-10 partes en peso de alginato de calcio por 10 partes en peso de subgalato de bismuto. Puede necesitarse agua adicional para formar una pasta adecuada, pero se prefiere que la pasta se diluya añadiendo más agente de vasoconstricción en disolución acuosa. La pasta puede diluirse añadiendo más polvo de subgalato de bismuto, o dejando que la pasta se seque parcialmente o completamente, o añadiendo espesantes o agentes de secado.

Para administrar la composición a un paciente que padece epistaxis para detener o ralentizar la hemorragia nasal, preferentemente la pasta se prepara mezclando polvo de subgalato de bismuto con un líquido de agente de vasoconstricción, preferentemente 0,05% de oximetazolina o los otros agentes de vasoconstricción mencionados anteriormente, para formar una pasta. La pasta puede disponerse o proporcionarse o aplicarse o recubrirse o pulverizarse sobre un dispositivo aplicador y el dispositivo aplicador puede aplicarse intranasalmente de manera que la pasta se presione mecánicamente contra el sitio de hemorragia. Dispositivos aplicadores preferidos incluyen aplicadores (tales como aplicadores con punta de algodón, punta de esponja o punta fibrosa) y otros dispositivos aplicadores tales como compresas, taponamientos nasales, esponjas nasales (también llamadas tampones nasales), y otros materiales de taponamiento nasal. La presión del dispositivo aplicador, tal como aplicador, compresa o esponja, forzará un recubrimiento de la pasta contra la superficie que sangra. Por tanto, la pasta puede aplicarse a un material de taponamiento nasal o taponamiento nasal e insertarse en la nariz, o la pasta puede suministrarse en un recipiente y el paciente puede aplicar la pasta intranasalmente usando un dispositivo aplicador tal como un aplicador tal como un aplicador con punta de algodón. Alternativamente, la composición puede prepararse y aplicarse tópicamente y presionarse mecánicamente intranasalmente contra el sitio que sangra usando otras técnicas y dispositivos como se conocen en la técnica del tratamiento intranasal.

Se aplica una cantidad eficaz de la composición, es decir, composición suficiente para ralentizar o detener la epistaxis. El subgalato de bismuto y agente de vasoconstricción están cada uno presentes en un porcentaje en peso eficaz para ayudar a ralentizar o detener la epistaxis. El porcentaje en peso de subgalato de bismuto y el porcentaje en peso de agente de vasoconstricción son eficaces, en combinación, para ralentizar o detener la epistaxis. Si un elemento en una composición proporciona más beneficio o mediblemente más beneficio con respecto a la misma composición sin el elemento, el elemento está presente en un porcentaje en peso eficaz para ayudar en el ralentizamiento o detención de la epistaxis.

Ejemplos

En todos los ejemplos se aplicó una pasta que se hizo mezclando aproximadamente 1 g de polvo de subgalato de bismuto con aproximadamente 0,7 ml de oximetazolina al 0,05% en disolución acuosa.

Ejemplo 1. Un hombre de 78 años de edad que tomaba diariamente 81 mg de aspirina tenía un hábito de hurgarse las narices crónico que causó posterior hemorragia nasal. Una compresa intranasal se recubrió con la pasta anterior y se colocó intranasalmente y se quitó 24 horas después sin hemorragia recurrente.

Ejemplo 2. Una mujer de 50 años de edad sufrió hemorragia nasal recurrente de aparición y frecuencia impredecible. El área de hemorragia se identificó y se cauterizó usando nitrato de plata. Se recubrió un taponamiento nasal con la

pasta anteriormente mencionada y se colocó intranasalmente y se quitó 4 horas después. No se encontró reacción de la membrana mucosa y no se desarrolló hemorragia adicional.

- 5 Ejemplo 3. Una mujer de 58 años de edad con una historia de accidente cerebrovascular que requería terapia anticoagulante se cayó en su casa rompiéndose la nariz y desarrollando una hemorragia nasal. Se colocó un taponamiento nasal convencional con control incompleto de hemorragia después de 18 horas. El taponamiento original se sustituyó con un taponamiento recubierto con la pasta anteriormente mencionada. El taponamiento se quitó aproximadamente 12 horas después sin hemorragia adicional. Los resultados de estos ejemplos fueron sorprendentes e inesperados.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición para su uso en el tratamiento de epistaxis, comprendiendo dicha composición un porcentaje en peso de subgalato de bismuto y un porcentaje en peso de agente de vasoconstricción, siendo dicha composición eficaz para tratar epistaxis cuando se aplica tópicamente a un paciente que padece epistaxis, siendo dicho porcentaje en peso de subgalato de bismuto y dicho porcentaje en peso de agente de vasoconstricción eficaz, en combinación, para ralentizar o detener epistaxis cuando dicha composición se administra a un paciente que padece epistaxis.
- 10 2. La composición según la reivindicación 1, en la que dicho agente de vasoconstricción está seleccionado del grupo que consiste en epinefrina, fenilefrina, oximetazolina, norepinefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina, levodesoxiefedrina, efedrina, adrenocromo, tetrahidrozolina y mezclas de los mismos.
- 15 3. La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, estando dicho agente de vasoconstricción seleccionado del grupo que consiste en aquellos agentes de vasoconstricción que presentan efecto vasoconstrictor durante al menos mientras que la fenilefrina presente efecto vasoconstrictor después de la aplicación intranasal, y mezclas de los mismos.
- 15 4. La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho agente de vasoconstricción es oximetazolina.
5. La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicha composición es una pasta.
- 20 6. La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicha composición comprende además alginato de calcio.
- 20 7. La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, comprendiendo dicha composición 25 - 95 por ciento en peso de subgalato de bismuto.
- 25 8. La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, comprendiendo dicha composición 0,0001 - 2 por ciento en peso de agente de vasoconstricción.
- 25 9. La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además un dispositivo aplicador para aplicación intranasal a un paciente, estando dicha composición dispuesta sobre dicho dispositivo aplicador.
- 30 10. La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición comprende subgalato de bismuto y un agente de vasoconstricción juntos en una relación de 0,01 - 5 ml de líquido acuoso que contiene agente de vasoconstricción por 1 gramo de polvo de subgalato de bismuto.
- 30 11. La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición comprende subgalato de bismuto y un agente de vasoconstricción juntos en una relación de 0,1 - 3 ml de líquido acuoso que contiene agente de vasoconstricción por 1 gramo de polvo de subgalato de bismuto.
- 35 12. La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición comprende subgalato de bismuto y un agente de vasoconstricción juntos en una relación de 0,3 - 2 ml de líquido acuoso que contiene agente de vasoconstricción por 1 gramo de polvo de subgalato de bismuto.
13. Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para la fabricación de un medicamento para tratar epistaxis.
14. Uso según la reivindicación 13, en el que dicha composición está dispuesta en un aplicador para aplicación intranasal.