(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 538 395**

(51) Int. CI.:

A61K 31/4415	(2006.01)	***A61K 31/4188***	(2006.01)
A61K 31/198	(2006.01)	***A61K 31/519***	(2006.01)
A61K 31/405	(2006.01)	***A61K 31/714***	(2006.01)
A61K 31/4172	(2006.01)	***A61P 7/04***	(2006.01)
A61K 31/401	(2006.01)		
A61K 31/197	(2006.01)		
A61K 31/375	(2006.01)		
A61K 31/51	(2006.01)		
A61K 31/525	(2006.01)		
A61K 31/455	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2010 E 10855546 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2015 EP 2601951**

(54) Título: **Composición farmacéutica para el tratamiento de hemorragia causada por coagulopatía y uso de la misma**

(30) Prioridad:

06.08.2010 CN 201010248451

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.06.2015

(73) Titular/es:

YUE, MAOXING (33.3%)
No.9 North Anxiang Road
Chaoyang, Beijing 100101, CN;
WAN, HONGGUI (33.3%) y
HUANG, TONGGE (33.3%)

(72) Inventor/es:

YUE, MAOXING;
WAN, HONGGUI y
HUANG, TONGGE

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

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 farmacéutica para el tratamiento de hemorragia causada por coagulopatía y uso de la misma

Ámbito técnico

La presente invención pertenece al campo del tratamiento de emergencia de pacientes en estado crítico e incluye una composición farmacéutica que resulta útil para tratar las hemorragias causadas por coagulopatías en pacientes que sangran a causa de una coagulopatía.

Contexto de la invención

Los traumatismos e infecciones graves suelen afectar al sistema circulatorio. Las anomalías y disfunciones del sistema de coagulación resultan muy habituales en las manifestaciones clínicas del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y el síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO). El sistema circulatorio es uno de los cuatro órganos y sistemas más afectados por el SMDO según informes recogidos en la bibliografía y ocupa la segunda posición según informes específicos recogidos en la bibliografía. Las anomalías del sistema circulatorio son la causa principal y directa del fallecimiento del paciente. Los cambios anormales que se producen en el sistema circulatorio durante la disfunción y el fallo multiorgánicos se dividen principalmente en dos categorías: los cambios en los elementos formados y los cambios en las funciones hemostática y de coagulación. Las disfunciones en la coagulación pueden ser el resultado inevitable de la aparición y el desarrollo de enfermedades o bien ser consecuencia de un tratamiento inadecuado. Ante una hemorragia masiva causada por disfunciones en la coagulación en el marco del SMDO, con frecuencia los médicos no pueden hacer nada y los pacientes fallecen rápidamente. Por tanto, resulta muy importante investigar las tecnologías básicas que pueden salvar la vida a estos pacientes.

En circunstancias normales, el proceso de coagulación del organismo se divide en una vía intrínseca, una vía extrínseca y una vía común.

En la vía intrínseca de coagulación todos los factores que participan en la coagulación provienen de la sangre, es decir, son intrínsecos. Cuando la pared del vaso sanguíneo sufre daños, el tejido subendotelial queda expuesto y las fibras colaginosas subendoteliales, con carga negativa, entran en contacto con los factores de coagulación. El factor XII se combinará con los factores de coagulación y se activará como XIIa con la participación de HK y PK. El factor XIIa activará el factor XI sin Ca^{2+} y el factor activado XIa activará el factor IX en presencia de Ca^{2+}. Con una efectividad bastante reducida, el factor X, que activa el factor separado IXa, se combinará con VIIIa para formar el complejo 1:1, también conocido como complejo enzimático del factor X. Ca^{2+} y PL deben participar juntos en esta reacción. En realidad, la vía intrínseca de coagulación hace referencia al proceso desde que se activa el factor XII hasta que se activa el factor X.

En la vía extrínseca de coagulación no todos los factores participantes en la coagulación se encuentran en la sangre, sino que existen factores de coagulación extrínsecos que participan en la hemostasia. En este proceso, el factor tisular se inicia a causa de la exposición a la sangre, que hace que se active el factor X. Los factores tisulares, que son proteínas transmembranales específicas, están presentes en distintas membranas plasmáticas y se liberan cuando el tejido sufre daños y forman con el factor VII el complejo 1:1 (con la participación de Ca^{2+}). Pronto el factor VII, combinado con el factor tisular, será activado como VIIa por el factor activado X. En general, la vía extrínseca de coagulación se ajusta mediante el factor tisular a través del inhibidor (TFPI), una especie de glicoproteína presente en el plasma humano normal, en las plaquetas sanguíneas y en las células endoteliales vasculares que forma el complejo en combinación con el factor Xa o el factor VIIa-factor tisular-factor Xa para inhibir la actividad del factor Xa o el factor VIIa-factor tisular. Además, los estudios han demostrado que las vías intrínseca y extrínseca de coagulación se pueden activar de forma mutua.

La vía común de la coagulación intrínseca y extrínseca va de la activación del factor X a la formación de fibrina y, en general, incluye dos fases, una de generación de trombina y otra de formación de fibrina.

(1) Generación de trombina: el factor Xa y el factor Va forman el complejo trombinógeno, es decir, la tromboquinasa con presencia de Ca^{2+} y membranas fosfolipídicas, y transforman el trombinógeno en trombina.

(2) Formación de fibrina: la trombina descompone el fibrinógeno en monómeros de fibrina mediante la enzimólisis y forma un coágulo de fibrina estable mediante reticulación. Este proceso se puede dividir en tres fases, a saber, la generación del monómero de fibrina, la polimerización del monómero de fibrina y la reticulación del monómero de fibrina. La trombina hidroliza los fibrinopéptidos A y B, con carga negativa, y los transforma en monómeros de fibrina. Una vez generados, los monómeros de fibrina se combinan en enlaces no covalentes para formar el polímero de fibrina, también conocido como “fibrina soluble”. Una vez generada, la fibrina puede fomentar la activación del factor XIII por parte de la trombina. Con la participación de XIIIa y Ca^{2+}, las fibrinas adyacentes se reticulan rápidamente y forman coágulos de fibrina estables e insolubles.

La patogénesis del SMDO no se ha dilucidado por completo y su tratamiento clínico no ha experimentado avances decisivos, por lo que la tasa de mortalidad del SMDO sigue siendo elevada. Además, el coma, la hemorragia masiva de urgencia por úlcera y otros trastornos que causa el SMDO hacen que los fármacos tradicionales que potencian la

coagulación no puedan ejercer su función de forma directa. Así las cosas, como apoyo de la terapia adyuvante extracorporal para la circulación normalmente se utilizan órganos muy caros.

De acuerdo con la bibliografía, el hígado sintetiza cuatro importantes factores de coagulación (factor II, factor V, factor VII y factor VIII) en el sistema de coagulación. El SMDO potencia la hiperbilirrubinemia, las aminotransferasas (ALT o AST) y el LDH; el tiempo de protrombina se prolonga y va acompañado de ictericia y asterixis; el número de plaquetas se sitúa por debajo de 80.000/ul o disminuye más de un 50% en tres días; la presión sanguínea en las arterias digitales o la presión arterial media no superan los 70 mmHg, con taquicardia, arritmia o paro cardiaco, entre otros. La existencia de distintos radicales libres muy perniciosos agrava los daños a los órganos y, en especial, causa daños graves al hígado, lo cual genera una mayor concentración de amoniaco en sangre, ralentiza el metabolismo, bloquea la síntesis de enzimas básicas y factores importantes (los 4 principales factores de coagulación) y pone en peligro la vida de los pacientes que sufren una hemorragia masiva a causa del SMDO.

La patente estadounidense US 4,657,866 A revela un medio de cultivo de tejidos sin suero, sintético y definido químicamente en su totalidad.

La patente estadounidense US 2007/0286909 A1 hace referencia a una composición nutricional que comprende una mezcla homogénea de aminoácidos libres, la cual incluye los aminoácidos libres L-lisina, L-valina, L-triptófano o un metabolito, L-fenilalanina, L-metionina, L-leucina, L-treonina, L-isoleucina, L-arginina, L-histidina, L-tirosina, L-carnitina, L-serina, L-glutamina, ácido aspártico, L-prolina, L-glicina, taurina, L-cisteína, ácido gamma-aminobutírico (GABA), L-alanina, L-ácido glutámico y cuya composición incluye como mínimo una vitamina B.

La patente estadounidense US 2009/0076111 A1 hace referencia a un método de mejora del control glucémico en los mamíferos que incluye en una de sus fases la administración de una composición que comprende un contenido de aminoácidos que incluye 4-hidroxi-isoleucina y glutamato y en el que la citada 4-hidroxi-isoleucina representa entre aproximadamente el 60% y aproximadamente el 70% del peso total del contenido en aminoácido y la cisteína representa entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 2% del peso total del contenido en aminoácido.

Descripción de la invención

El objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica útil para el tratamiento de hemorragias causadas por coagulopatías, y la aplicación de la misma en la preparación de fármacos utilizados para el tratamiento de hemorragias causadas por coagulopatías.

El mecanismo de acción de la presente invención es el siguiente. La vitamina B6 es el agente protector del cerebro y los nervios, así como un diurético natural, y se encuentra presente en grandes dosis en más de 60 tipos de enzimas conocidas. Junto a la vitamina C, la vitamina B puede eliminar los radicales libres perjudiciales generados por el SMDO y reducir rápidamente el oxígeno libre, que resulta venenoso para los órganos. El aminoácido compuesto que contiene L-ornitina, ácido aspártico y arginina puede proporcionar el substrato adecuado para el mecanismo intrínseco de coagulación. Junto al aminoácido de cadena altamente ramificada, puede corregir el desequilibrio metabólico entre el aminoácido de cadena ramificada y el aminoácido aromático y, además, inhibir la formación de falsos neurotransmisores en el cerebro y mejorar la encefalopatía hepática. La L-ornitina puede penetrar rápidamente en la membrana mitocondrial, transportar una molécula de dióxido de carbono y una molécula de amoniaco para transformarlas en L-citrulina a través del metabolismo en la mitocondria, activar rápidamente el ciclo de la urea en las células del hígado con ácido L-aspártico tras atravesar rápidamente la mitocondria y, en caso de SMDO, descargar el dióxido de carbono y el amoniaco perjudiciales generados por el cuerpo fuera del mismo mediante el metabolismo de la ornitina (ciclo de la urea). De esta forma el metabolismo de enzimas del hígado se recupera gradualmente, se generan los cuatro principales factores de coagulación y se consigue una rápida recuperación de la vía intrínseca de coagulación. Este método, combinado con el tratamiento convencional, puede resultar efectivo para tratar a los pacientes en peligro de muerte por causa de una hemorragia masiva debida a coagulopatías.

Los fines de la presente invención se consiguen mediante los siguientes medios técnicos:

Una composición farmacéutica útil para el tratamiento de las hemorragias por coagulopatía que contiene 0,5~8 g de L-ornitina, l~5 g de ácido aspártico, 3~10 g de arginina y 3-10 g de vitamina B6 por unidad.

Dicha composición farmacéutica también puede contener una o más de las siguientes sustancias por unidad: isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina, histidina, glicina, alanina, prolina, asparagina, cisteína, ácido glutámico, serina, tirosina, VitBl, VitB2, VitB3, ácido pantoténico, biotina, ácido fólico, VitB12 y vitamina C;

En donde las dosis de amino ácidos son, respectivamente: isoleucina 3-10 g, leucina 5~15 g, lisina 3~10 g, metionina 0,5~3 g, fenilalanina 0,5~3 g, treonina 3-10 g, triptófano 0,5~3 g, valina 5~15 g, histidina 3~8 g, glicina 3~8 g, alanina 3-10 g, prolina 3~8 g, asparagina 0,1~3 g, cisteína 0,1~3 g, ácido glutámico 3~10 g, serina 0,5~5 g, tirosina 0,1~3 g; las dosis de vitaminas B son, respectivamente: VitBl 1~2 mg, VitB2 1~2 mg, VitB3 10~20 mg, ácido pantoténico 3~5 mg, biotina 0,1~0,2 mg, ácido fólico 1~0,4 mg, VitB12 2~6 µg; vitamina C l-3 g.

Dicha composición farmacéutica también puede contener una cantidad adecuada de una solución de dextrosa y

cloruro de sodio al 5% administrada mediante inyección o bien una solución de cloruro de sodio al 0,9% administrada mediante inyección.

La composición farmacéutica descrita se aplica en la preparación de fármacos utilizados para tratar hemorragias debidas a coagulopatías.

La composición farmacéutica descrita se administra mediante infusión en el momento oportuno.

Los pacientes leves usan 0,5~1 unidad diaria de la composición farmacéutica descrita y hay que administrárselo mediante inyección intravenosa de 30 minutos a 6 horas al día durante 1-9 días consecutivos; los pacientes graves usan 0,5~1 unidad diaria del composición farmacéutica descrito y hay que administrárselo mediante inyección intravenosa 20-30 minutos al día durante 1-5 días consecutivos, para luego pasar al método de tratamiento de los pacientes leves cuando sus síntomas mejoren; los pacientes muy graves usan 1~2 unidades diarias del composición farmacéutica descrita que se administran rápidamente en la vena central durante 1-5 días consecutivos, para luego pasar al método de tratamiento de los pacientes leves cuando sus síntomas mejoren.

Los aminoácidos descritos en la presente invención son L-aminoácidos, salvo que se indique explícitamente lo contrario.

Efectos beneficiosos de la invención:

La presente invención utiliza de forma ingeniosa la terapia de choque mediante inyección de aminoácidos compuestos que contiene L-ornitina, ácido aspártico y arginina + una dosis considerable de vitaminas B combinadas con vitamina C en función de las condiciones del paciente. La invención permite abrir las vías metabólicas afectadas por el SMDO y proporciona un método económico para salvar a los pacientes cuya vida corre peligro a causa de una hemorragia por coagulopatía. Este método no ha sido indicado en la bibliografía ni nacional ni internacional.

Utilizando la terapia de choque mediante inyección de aminoácidos compuestos que contiene L-ornitina, ácido aspártico y arginina + una dosis considerable de vitaminas B para tratar a cientos de pacientes de urgencias y con enfermedades críticas, el índice de proteína total (TP), albúmina (ALB), bilirrubina total (TBIL), bilirrubina indirecta (IBIL), alanina transaminasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) disminuyen considerablemente, la función de coagulación y la hemoglobina aumentan, la función inmunológica mejora considerablemente y la globulina (GLB), albúmina/globulina (ALB/GLB) y bilirrubina directa (DBIL) no experimentan cambios significativos. Así pues, la nueva terapia mediante inyección de aminoácidos compuestos que contiene L-ornitina, ácido aspártico y arginina combinada con una dosis considerable de vitaminas B puede desempeñar un papel importante a la hora de tratar enfermedades graves y resulta bastante útil para recuperar el funcionamiento del hígado, aumentar la función de coagulación y la hemoglobina y mejorar la función inmunológica.

La terapia de choque mediante inyección de aminoácidos compuestos que contiene L-ornitina, ácido aspártico y arginina combinadas con una dosis considerable de vitaminas B se puede utilizar creativamente como tratamiento sobre la base del tratamiento convencional:

1) Para pacientes hemorrágicos con patógenos causantes del SMDO y que padecen una disfunción en la coagulación debida a factores infecciosos y no infecciosos (traumatismo severo, pancreatitis aguda severa, cirugía mayor, reanimación cardiopulmonar, embarazo patológico, etc.).

2) Para pacientes hemorrágicos con una disfunción simultánea en la coagulación por funcionamiento anómalo del hígado.

3) Para pacientes hemorrágicos con disfunción simultánea en la coagulación por causa de otras enfermedades. También posee una eficacia secundaria para alteraciones metabólicas del organismo causadas por traumatismos severos, en especial el fallo multiorgánico en el marco del SMDO.

Modo de ejecución específico

A continuación se profundiza en la presente invención mediante las realizaciones.

Realización 1: estadísticas de tratamiento clínico

I. Criterios de inclusión de casos:

(1) Pacientes hemorrágicos con patógenos causantes del SMDO y que padecen una disfunción en la coagulación debida a factores infecciosos y no infecciosos (traumatismo severo, pancreatitis aguda severa, cirugía mayor, reanimación cardiopulmonar, embarazo patológico, etc.).

(2) Se considera que se ha producido un trastorno del sistema y los órganos cuando el total de daños de un solo órgano es como mínimo 1. Se considera que se ha producido un fallo del sistema y los órganos cuando el total de daños de un solo órgano es como mínimo 3 según la escala Marshall (Tabla 1) al cabo de 24 horas de la manifestación de los factores indicados anteriormente.

(3) Edad entre 18 y 86.

(4) Pacientes hemorrágicos con disfunciones de coagulación debidas al SMDO y a disfunciones del hígado.

En la presente invención, el estándar de evaluación para pacientes leves, graves y muy graves son los criterios de puntuación elaborados por el profesor canadiense Marshall en 1995. Cuanto mayor es la puntuación más grave es la enfermedad, tal como muestran las Tablas 1 y 2.

Tabla 1 Criterios de puntuación de SMDO (Marshall, 1995)

	0	1	2	3	4
Sistema respiratorio ($Pa0_2/FI0_2$)	>300	226-300	151-225	76-150	≤75
Riñón (creatinina en suero µmol/L)	≤100	101-200	201-350	351-500	>500
Hígado (hemobilirrubina mg/L)	≤20	21-60	61-120	121-240	>240
Cardiovascular (PAR)	≤10,0	10,5-15,0	15,1-20,0	20,1-30,0	≥30,0
Sangre (plaqueta sanguínea x 10^9)	>120	80-120	51-80	21-50	≤20
Sistema nervioso central (puntuación Glasgow)	15	13-14	10-12	7-9	≤6

Nota: PAR (pulsaciones tras ajuste de la presión) = pulsaciones cardiacas x presión aurícula derecha (vena central)/presión sanguínea media

Tabla 2 Evaluación del grado de choque hipovolémico y la pérdida de sangre estimada			
Grado de choque*	Leve (fase compensatoria)	Pacientes graves	Pacientes muy graves
Conciencia	Lúcida	Escasa	Difusa
Color de la piel, temperatura		Pálida, fría	Gris, fría y húmeda
Vena superficial		Se encoge, adelgaza	Colapso
Pulso (pulsaciones/min)	Acelerado	100~200	> 120, débil y delicado
Presión sanguínea sistólica	Normal	70~90, presión de pulso reducida	<70, presión de pulso aún más reducida
Volumen de orina		Oliguria	<25 ml/h
Pérdida estimada de sangre (ml)**	600~800	800~1.600	>1.600
Ratio volumen de hemorragia-volumen total de sangre (%)	20	35	>40
*El choque leve se encuentra en la fase compensatoria de choque, mientras que el choque grave y muy grave se encuentran en la fase descompensatoria de choque.			
**Calculado para un volumen sanguíneo del 7% del peso. Por ejemplo, para un herido de 50 kg con un volumen sanguíneo de 4.000 ml, el volumen de hemorragia de 700 ml sería del 20% del peso.			

Combinando las tablas 1 y 2, los pacientes leves tienen una marca SMDO de 0~1, los graves una marca de 2~3 y los muy graves una marca de 4. El estado de los pacientes se clasifica en leve, grave y muy grave de acuerdo con las 3 representaciones del choque hipovolémico.

II. Criterios de exclusión:

(1) Pacientes fallecidos con el tratamiento durante menos de 24 horas o que recibieron alta médica.

(2) Pacientes que no han recibido el tratamiento de forma sistemática.

III. Criterios de evaluación para la mejora de la función de coagulación:

(1) Después del tratamiento, extraer 15 ml de sangre venosa durante 0, 1, 4, 7, 14 y 28 días, centrifugarla a una velocidad de 3.000 revoluciones/minuto, separar el suero y almacenarlo en un refrigerador a baja temperatura para realizar pruebas uniformes.

(2) Detectar PLT, dímero-D, FDP, Fib, tiempo de coagulación total de la sangre (CT).

(3) Observar el momento en el que la hemorragia se detiene.

(4) Hígado: ALT, AST, PT y actividad protrombina, TBIL, albúmina y colinesterasa.

IV. Criterios de evaluación de los efectos curativos:

1. No efectivo: no existe ningún efecto o la función de coagulación sólo mejora ligeramente y los síntomas de hemorragia no se pueden aliviar en combinación con el tratamiento convencional.

2. Efectivo: la función de coagulación de los pacientes leves mejora considerablemente en combinación con el tratamiento convencional y los síntomas de hemorragia se alivian en un plazo de 1-9 días.

3. Claramente efectivo: la función de coagulación de los pacientes graves y muy graves mejora considerablemente en combinación con el tratamiento convencional y los síntomas de hemorragia se eliminan en un plazo de 1-5 días.

El tratamiento convencional en la presente invención hace referencia al uso de fármacos hemostáticos para pacientes hemorrágicos, incluyéndose plaquetas, complejos protrombínicos, crioprecipitación, plasma y una serie de métodos hemostáticos. La hemorragia por ruptura de la aorta debe subsanarse mediante cirugías.

V. Métodos de tratamiento:

La composición contiene las siguientes cantidades por unidad farmacéutica: L-ornitina 0,5~8 g, ácido aspártico 1~5 g, arginina 3~10 g y vitamina B6 3-10 g.

La composición farmacéutica contiene una o más de las siguientes sustancias por unidad farmacéutica: isoleucina 3~10 g, leucina 5~15 g, lisina 3~10 g, metionina 0,5~3 g, fenilalanina 0,5~3 g, treonina 3~10 g, triptófano 0,5~3 g, valina 5~15 g, histidina 3~8 g, glicina 3~8 g, alanina 3~10 g, prolina 3~8 g, asparagina 0,1~3 g, cisteína 0,1~3 g, ácido glutámico 3~10 g, serina 0,5~5 g, tirosina 0,1~3 g. Las dosis de vitaminas B son: VitBl 1~2 mg, VitB2 1~2 mg, VitB3 10~20 mg, ácido pantoténico 3~5 mg, biotina 0,1~0,2 mg, ácido fólico 0,1~0,4 mg, VitB12 2~6 µg; vitamina C 1-3 g.

Las sustancias anteriores se pueden añadir a una solución de 250 ml~500 ml de dextrosa y cloruro de sodio al 5% administrada mediante inyección o a una solución de cloruro de sodio al 0,9% administrada mediante inyección (para los pacientes diabéticos, solución de cloruro de sodio al 0,9% administrada mediante inyección).

En combinación con el tratamiento convencional, los pacientes leves deben consumir 1 unidad diaria de la composición farmacéutica, administrada mediante inyección intravenosa de 30 minutos a 6 horas al día durante 1-9 días consecutivos.

En combinación con el tratamiento convencional, los pacientes graves deben consumir 0,5~1 unidad diaria del composición farmacéutica, administrada mediante inyección intravenosa 20-30 minutos al día durante 1-5 días consecutivos y pasar al tratamiento de los pacientes leves descrito anteriormente cuando los síntomas mejoren.

En combinación con el tratamiento convencional, los pacientes muy graves deben consumir 1~2 unidades diarias del composición farmacéutica, administrada rápidamente en vena central 10-15 minutos al día durante 1-5 días consecutivos y pasar al tratamiento de los pacientes leves descrito anteriormente cuando los síntomas mejoren.

VI. Efecto del tratamiento:

En una selección de 156 casos de pacientes leves, 68 casos de pacientes graves y 21 casos de pacientes muy graves (169 pacientes hombres y 76 pacientes mujeres, con edades de 18 a 86 años y una edad media de 57 años):

Efectivo en 180 casos, claramente efectivo en 55 casos, no efectivo en 8 casos y excluido en 2 casos.

Realización 2: presentación de casos específicos

1. El Sr. Zhu, de 66 años de edad y afectado de cálculos biliares, tenía una función de coagulación normal antes de su operación. Estaba satisfecho con el tratamiento de los vasos sanguíneos y el lecho vesicular mediante colecistectomía, que se llevó a cabo sin problemas. El día de la operación por la mañana todo era normal, pero por la tarde-noche vomitó. Luego empezó a aparecer sangre en el tubo de drenaje abdominal, su pulso cardiaco se aceleró y su presión sanguínea bajó. Fue operado de nuevo esa misma tarde-noche. En la operación se descubrió que, aunque la ligadura vascular no se había caído, había puntos hemorrágicos en el lecho vesicular con edema periférico, debidos posiblemente a un desgarro tras el vómito. El lecho vesicular se cosió y enjuagó varias veces. Se cerró el abdomen y,

después de que todo el personal médico presente junto a la mesa de operaciones observase al paciente durante una hora y media y confirmase que no había ninguna hemorragia, la operación se dio por finalizada. Esa misma noche y a la mañana siguiente, la cantidad de drenaje abdominal era escasa pero normal. Sin embargo, por la tarde-noche la cantidad de drenaje abdominal aumentó considerablemente y la hemorragia era claramente visible, así que se llevó a cabo una tercera operación. No había puntos hemorrágicos evidentes en la cavidad abdominal tras su apertura y solo el hígado, los tejidos que lo rodeaban y el retroperitoneo presentaban un edema evidente con hematopedesis lenta. La hemostasia por compresión, la hemostasia por sutura, la hemostasia por coagulación eléctrica y otros métodos convencionales no funcionaron. En consecuencia, se administró al paciente de forma continuada un gran número de fármacos hemostáticos, incluidas plaquetas, complejos protrombínicos, crioprecipitación, plasma, etc. La hemorragia disminuyó ligeramente, pero no desapareció. El paciente fue tratado y curado aplicando una terapia de choque mediante inyección de aminoácidos compuestos de 500 ml (con L-ornitina 2,80 g, ácido aspártico 2,50 g, arginina 8,50 g, isoleucina 7,80 g, leucina 12,50 g, lisina 7,50 g, metionina 1,80 g, fenilalanina 1,60 g, treonina 4,60 g, histidina 4,50 g, glicina 5,50 g, prolina 6,60 g, asparagina 1,20 g, cisteína 0,80 g, ácido glutámico 5,90 g, tirosina 1,20 g) y una gran cantidad de vitamina B6 (250 ml de inyección de cloruro de sodio y dextrosa al 5% con 50 unidades de vitamina B6 (5 g) y 2 unidades de vitamina C (2 g)) en combinación con las medidas hemostáticas convencionales y, además, se le suministró una transfusión venosa durante 30 minutos. Al cabo de media hora, el hígado del paciente y el edema que lo rodeaba habían disminuido de tamaño y la hemorragia abdominal también era menor. Al cabo de una hora, la hemorragia se había reducido aún más, de forma que se cerró el abdomen del paciente y se completó la operación. Tras la operación el paciente recibió el alta.

2. El señor Fang, de 41 años de edad, había sido sometido a una esplenectomía y desconexión ácigo-portal cuatro meses antes por padecer cirrosis, hipertensión portal, esplenomegalia y hemorragia masiva por fleborrexis esofágica. La hemorragia masiva apareció de nuevo tras la operación y, después de un tratamiento activo en condición estable, el paciente recibió el alta. La hemorragia masiva apareció de nuevo cuatro días después de un baño y el hemacromo más bajo era de 4,8 g. La hemorragia masiva apareció de nuevo cuando la enfermedad se estabilizó. Tras la transfusión de sangre, la transfusión de plasma y la administración de proteínas y fármacos hemostáticos, el hemacromo del paciente aumentó hasta 7,3 g, pero todavía presentaba ascitis, insuficiencia renal y hemorragia masiva. El estado crítico del paciente se inhibió mediante apoyo nutricional inmune, microcirculación, antagonismo de mediadores inflamatorios, recuperación gradual con enzimas metabólicas y otras medidas de tratamiento que combinaban los tratamientos local y sistémico en función de la evolución de la enfermedad. El paciente fue objeto de las medidas diuréticas adecuadas y se le administró cada día una inyección de 500 ml de compuesto de aminoácidos (con L-ornitina 1,85 g, ácido aspártico 2,50 g, arginina 8,80 g, isoleucina 8,80 g, leucina 13,60 g, lisina 7,51 g, fenilalanina 1,60 g, treonina 4,60 g, triptófano 1,50 g, valina 10,60 g, histidina 4,70 g, glicina 6,30 g, alanina 8,30 g, prolina 7,10 g, asparagina 0,48 g, ácido glutámico 5,70 g, serina 3,70 g, tirosina 0,67 g) y 8 g de vitamina B6 (añadida a 250 ml de inyección de cloruro de sodio y dextrosa al 5%), Además, se le proporcionó una transfusión venosa 2 horas al día durante 4 días consecutivos mediante terapia de choque. El paciente se estabilizó, la hemorragia se detuvo y se consiguió salvar su vida.

3. La Sra. Yang, de 85 años de edad y con número de paciente 752, padecía un infarto cerebral extenso, diabetes severa y una infección pulmonar grave que le provocaron un SMDO y un estado de coma durante cinco días. El estado crítico de la paciente se inhibió mediante apoyo nutricional inmune, microcirculación, antagonismo de mediadores inflamatorios, recuperación gradual con enzimas metabólicas y otras medidas de tratamiento. Se le administró cada día una inyección de 500 ml de compuesto de aminoácidos (con L-ornitina 4,50 g, ácido aspártico 2,80 g, arginina 8,50 g, isoleucina 7,50 g, leucina 10,80 g, lisina 8,50 g, metionina 1,60 g, fenilalanina 2,00 g, treonina 4,60 g, triptófano 1,50 g, valina 10,50 g, histidina 4,70 g, glicina 6,30 g, alanina 8,00 g, prolina 6,50 g, asparagina 0,60 g, cisteína 0,80 g, ácido glutámico 5,00 g, serina 3,50 g, tirosina 1,60 g) + 10 g de vitamina B6 + 1,5 mg de vitamina B1 + 1,5 mg de vitamina B2 + 2 g de vitamina C (añadida a 250 ml de inyección de cloruro de sodio al 0,9%). Además, se le proporcionó una transfusión venosa 30 minutos al día durante 2 días consecutivos mediante terapia de choque en combinación con una dosis considerable de anisodamina y dexametasona en intervalos reducidos (0,66 mg/kg/vez 3 veces/día durante 3 días consecutivos). El uso combinado de de una gran cantidad de antibióticos antiaeróbicos y antinanaeróbicos hizo que la Sra. Yang pasase a la categoría de paciente muy grave a causa del ataque de SMDO y, por tanto, volviese al estado inicial. El estado de la paciente mejoró gracias a la administración continuada mediante inyección de 500 ml del compuesto de aminoácidos descrito anteriormente + 10 g de vitamina B6 + 2 g de vitamina C 3 horas cada día durante 3 días consecutivos.

4. El Sr. Lee, de 84 años de edad, necesitaba diálisis a largo plazo cada dos días a causa de una insuficiencia renal crónica y padecía infarto cerebral, hipertensión y diabetes severa. El paciente se encontraba en coma y en el tracto gastrointestinal apareció una hemorragia de úlcera por estrés debida al SMDO, causado por una infección pulmonar severa. El método básico utilizado para salvar a la paciente fue una inyección diaria de 500 ml del compuesto de aminoácidos (con L-ornitina 3,5 g, ácido aspártico 2,50 g, arginina 8,80 g, isoleucina 8,80 g, leucina 13,60 g, lisina 7,51 g, metionina 1,20 g, fenilalanina 1,60 g, treonina 4,60 g, triptófano 1,50 g, valina 10,60 g, histidina 4,70 g, glicina 6,30 g, alanina 8,30 g, prolina 7,10 g, asparagina 0,48 g, cisteína 0,59 g, ácido glutámico 5,70 g, serina 3,70 g, tirosina 0,67 g) + 5 g de vitamina B6 + 2 g de vitamina C (añadida a 250 ml de inyección de cloruro de sodio al 0,9%). Además, se le proporcionó una transfusión venosa 30 minutos al día durante 3 días consecutivos mediante terapia de choque combinando el tratamiento local y sistémico. Este método permitió detener la hemorragia y el paciente alcanzó unos signos vitales estables. El estado del paciente mejoró gracias a la administración continuada mediante inyección de 500 ml del compuesto de aminoácidos descrito anteriormente + 6 g de vitamina B6 + 2 g de vitamina C 4 horas cada

día durante 5 días consecutivos.

Realización 3: Caso de preparación de composición farmacéutica

Una composición farmacéutica con los componentes de la inyección de aminoácidos compuestos que contiene 5 tipos de aminoácidos (1,5 g de L-ornitina, 2,5 g de L-ácido aspártico, 8,5 g de L-arginina, 3,8 g de L-serina y 4,6 g de L-treonina) y 8 g de vitamina B6.

Realización 4: Caso de preparación de composición farmacéutica

Una composición farmacéutica con los componentes de la inyección de 500 ml de aminoácidos compuestos (con L-ornitina 3,5 g, ácido aspártico 2,50 g, arginina 8,80 g, isoleucina 8,80 g, leucina 13,60 g, lisina 7,51 g, metionina 1,20 g, fenilalanina 1,60 g, treonina 4,60 g, triptófano 1,50 g, valina 10,60 g, histidina 4,70 g, glicina 6,30 g, alanina 8,30 g, prolina 7,10 g, asparagina 0,48 g, cisteína 0,59 g, ácido glutámico 5,70 g, serina 3,70 g, tirosina 0,67 g), 3-10 g de vitamina B6, 1-3 g de vitamina C y 250 ml de inyección de cloruro de sodio al 0,9% con vitamina añadida.

Realización 5: Caso de preparación de composición farmacéutica

Una composición farmacéutica con los componentes de la inyección de 500 ml de aminoácidos compuestos (con L-ornitina 4,5 g, ácido aspártico 2,80 g, arginina 8,30 g, isoleucina 6,50 g, leucina 12,00 g, lisina 7,50 g, metionina 1,60 g, fenilalanina 1,40 g, triptófano 1,80 g, valina 10,60 g, histidina 4,80 g, glicina 6,20 g, alanina 8,50 g, prolina 7,10 g, asparagina 0,48 g, ácido glutámico 5,70 g, serina 3,70 g, tirosina 0,67 g), 3-10 g de vitamina B6, 1~2 mg de vitamina B1, 1~2 mg de vitamina B2, 10~20 mg de vitamina B3, 3~5 mg de ácido pantoténico, 0,1~0,2 mg de biotina, 0,1~0,4 mg de ácido fólico, 2~6 µg de vitamina B12, 1-3 g de vitamina C y 250 ml de inyección de cloruro de sodio y dextrosa al 5% con vitamina añadida.

Realización 6: Caso de preparación de composición farmacéutica

Una composición farmacéutica con los componentes de la inyección de 500 ml de aminoácidos compuestos (con L-ornitina 2,5 g, ácido aspártico 2,50 g, arginina 8,80 g, isoleucina 6,80 g, leucina 11,50 g, lisina 7,50 g, metionina 1,60 g, fenilalanina 1,30 g, treonina 4,40 g, triptófano 1,70 g, histidina 4,60 g, glicina 6,30 g, alanina 8,30 g, prolina 6,20 g, asparagina 0,60 g, cisteína 0,80 g, ácido glutámico 5,70 g, serina 3,70 g, tirosina 1,10 g), 1~2 mg de vitamina B1, 3~10 mg de vitamina B6, 1-3 g de vitamina C y 250 ml de inyección de cloruro de sodio y dextrosa al 5% con vitamina añadida.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica útil para el tratamiento de las hemorragias causadas por coagulopatías, que contiene 0,5~8 g de L-ornitina, 1~5 g de ácido aspártico, 3~10 g de arginina y 3-10 g de vitamina B6 por unidad.

2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que contiene también una o más de las siguientes sustancias por unidad: isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina, histidina, glicina, alanina, prolina, asparagina, cisteína, ácido glutámico, serina, tirosina, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B3, ácido pantoténico, biotina, ácido fólico, vitamina B12 y vitamina C;

en la que las dosis de aminoácidos son, respectivamente: isoleucina 3~10 g, leucina 5~15 g, lisina 3~10 g, metionina 0,5~3 g, fenilalanina 0,5~3 g, treonina 3~10 g, triptófano 0,5~3 g, valina 5~15 g, histidina 3~8 g, glicina 3~8 g, alanina 3~10 g, prolina 3~8 g, asparagina 0,1~3 g, cisteína 0,1~3 g, ácido glutámico 3~10 g, serina 0,5~5 g, tirosina 0,1~3 g; y las dosis de vitaminas B son: vitamina Bl 1~2 mg, vitamina B2 1~2 mg, vitamina B3 10~20 mg, ácido pantoténico 3~5 mg, biotina 0,1~0,2 mg, ácido fólico 0,1~0,4 mg, vitamina B12 2~6 µg; vitamina C 1-3g.

3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que contiene también una cantidad adecuada de solución inyectable de dextrosa y cloruro de sodio al 5% o de solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9%.

4. La aplicación de la composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3 en la preparación de fármacos utilizados para tratar las hemorragias causadas por coagulopatías.