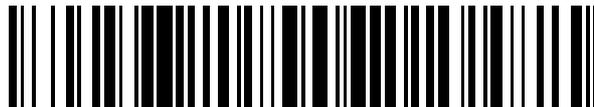


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 859**

51 Int. Cl.:

A01N 43/04 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2011 E 11787051 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2016 EP 2575456**

54 Título: **Composiciones y métodos para el tratamiento de hematomas**

30 Prioridad:

14.07.2010 US 364033 P

28.05.2010 US 349335 P

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

15.09.2016

73 Titular/es:

GALDERMA S.A. (100.0%)

Avenue de Gratta-Paille 2

1018 Lausanne, CH

72 Inventor/es:

**FEIN, HOWARD y
BERLIN, MINDY, B.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 582 859 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

Composiciones y métodos para el tratamiento de hematomas

Antecedentes de la invención

5 La púrpura solar también conocida como púrpura actínica y púrpura senil de Bateman es una condición de la piel caracterizada por grandes, hematomas o contusiones subcutáneos, rojo púrpura oscuro claramente delineados, de 1 a 5 cm. La condición se caracteriza por la aparición de hematomas recurrentes en zonas expuestas al sol que aparecen con mayor frecuencia en los brazos, las manos, las espinillas y la cara. Los hematomas se desarrollan en ausencia de trauma. Nuevas contusiones pueden desarrollarse cada pocos días.

10 La condición es más común en personas de edad avanzada y se cree que está causada por el daño inducido por el sol en el tejido conectivo de la piel. Afecta a cerca de 8-12 millones de personas en los Estados Unidos. En todo el mundo se cree que entre 16 y 30 de millones de personas mayores de 50 sufrirán de la enfermedad en 2011 y su prevalencia se incrementará en el futuro.

15 En la actualidad no existe ningún tratamiento para la púrpura solar. Las lesiones normalmente se decoloran y desaparecen en un período de hasta 3 semanas en ausencia de tratamiento. Sin embargo, las lesiones pueden ser emocionalmente angustiosas para los pacientes debido a la desfiguración cosmética de la piel. Tales tratamientos también serán útiles en el tratamiento de hematomas en general.

Compendio

20 Se divulga una composición para el tratamiento de hematomas. La composición puede incluir un antioxidante, uno o más flavonoides cítricos, como agentes activos junto con un excipiente o relleno farmacéuticamente aceptable. Las composiciones son formulaciones nutracéuticas que tienen la capacidad de reducir el número de hematomas que se producen con el tiempo y la capacidad de reducir el tiempo de curación de los hematomas. Las composiciones están preferiblemente en forma de comprimidos para el consumo oral una o más veces al día. También se describe un método para reducir los hematomas en el que se identifica a un paciente con necesidad de un tratamiento para los hematomas o en riesgo de desarrollar hematomas y se le administra la composición a continuación por vía oral.

25 Se describen en el presente documento características y ventajas adicionales, y serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

Descripción de las figuras

La Figura 1 muestra el porcentaje de cambio desde la línea base en el número de lesiones púrpura en cada intervalo de tratamiento para los grupos de tratamiento y de placebo.

30 La Figura 2 muestra el número medio de púrpura por paciente en los grupos de tratamiento y de placebo al inicio del estudio y a las 2 y 6 semanas después del tratamiento.

La Figura 3 muestra las puntuaciones de la evaluación global del investigador en cada intervalo de tratamiento de 2 semanas para los grupos de tratamiento y de placebo.

Descripción detallada

35 Se divulga una composición para el tratamiento de hematomas. Los agentes activos en la composición preferiblemente serán capaces de producir uno o más de los siguientes efectos en seres humanos, los cuales incluyen la mejora de la circulación, el aumento de la fuerza de los vasos y/o capilares de la sangre del paciente, la reducción de la agregación plaquetaria, aceleración de la reparación capilar, aumento de la síntesis de colágeno, disminución de la permeabilidad capilar, o reducción del edema tisular. También se pueden utilizar ingredientes que aumenten la velocidad de aclaramiento de la sangre filtrada. Los agentes activos pueden incluir un antioxidante, y uno o más flavonoides cítricos.

40 Muchos antioxidantes son conocidos y se pueden utilizar en la composición, sin embargo, el ácido ascórbico y sus derivados se pueden utilizar. Los derivados de ácido ascórbico que pueden encontrar uso incluyen sus ésteres solubles en agua tales como el fosfato de ascorbilo. Ésteres lipófilos tales como el palmitato de ascorbilo y tetra-isopalmitoilo de ascorbilo también se pueden utilizar. Se prefiere el ácido ascórbico.

45 Se conocen muchos flavonoides cítricos y son adecuados para uso en las presentes composiciones siempre que la composición resultante tenga la capacidad de aumentar la velocidad de curación de hematomas o de reducir la aparición de hematomas. Por ejemplo, pueden ser utilizados flavonoides cítricos, tales como la hesperidina, rutina, eriocitrina, y similares. También se pueden utilizar mezclas de tales flavonoides.

50 Más particularmente la invención se refiere a la composición y su uso en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir hematomas como se describe en las reivindicaciones 1 y 9, respectivamente.

Una variedad de otros ingredientes también se pueden incluir en las composiciones, siempre que no interfieran con el uso terapéutico de la composición en el tratamiento o prevención de hematomas. Por ejemplo, ciertas composiciones pueden contener carbonato de calcio, ascorbato de calcio, un extracto de *Arnica montana*, vitamina K, ácido fólico, extracto de *Croton lechleri*, extracto de *Aspilia africana*, o una combinación de estos ingredientes.

5 Preferiblemente, los ingredientes están fácilmente disponibles por ejemplo a partir de fuentes comerciales. Por ejemplo, se pueden utilizar ciertos suplementos dietéticos que tienen una o más de las características anteriores. Idealmente los ingredientes habrán demostrado su seguridad por el uso. Por ejemplo, pueden ser utilizados los ingredientes que han estado en uso durante más de 10 años, más preferentemente 20 años o incluso 70 años o más, como productos nutricionales dispensados sin receta.

10 En una forma de realización la composición incluye los siguientes ingredientes, ácido ascórbico, rutina, bioflavonoides cítricos, hesperidina, eriocitrina, y *Arnica montana*. Esta combinación de agentes activos tiene la característica inesperada de proporcionar la curación del hematoma por efecto sinérgico. Según una forma de realización específica, la composición es como se describe en la reivindicación 17.

15 Las formulaciones adecuadas pueden incluir de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg de ácido ascórbico; de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2000 mg de rutina, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2000 mg de uno o más bioflavonoides cítricos, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2000 mg de eriocitrina, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 mg de *Arnica montana*, y de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 2000 mg de calcio, por ejemplo.

20 Las composiciones se pueden utilizar para prevenir y para acelerar la curación de los hematomas. Hematomas que pueden ser tratados de esta manera incluye los hematomas provocados por la púrpura senil, la vasculitis, la hemofilia, un trastorno de la coagulación, enfermedad de von Willebrand, deficiencia del factor V de Leiden, capilaritis, dermatosis purpúreas pigmentadas, enfermedad de Schamberg, daño solar, trauma, cirugía, procedimientos cosméticos, medicación anticoagulante, fotoenvejecimiento, síndrome de Ehlers-Danlos, un trastorno del tejido conectivo y similares.

25 Según una forma de realización particular, los hematomas son causados como se describe en las reivindicaciones 3 y 4.

30 Las composiciones descritas también pueden incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, que, como se usa en este documento, incluye disolventes, diluyentes, u otro vehículo líquido, ayudas de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según se necesite para la forma de dosificación particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Parte 8, describe diversos vehículos utilizados en la formulación de composiciones farmacéuticas y técnicas conocidas para su preparación. Cualquier medio portador convencional se puede utilizar en las presentes composiciones excepto cuando sea incompatible con los agentes activos seleccionados, tal como mediante la producción de cualquier efecto biológico indeseable o de otro modo interactúe de manera perjudicial con cualquier otro componente(s) de la composición farmacéutica.

35 Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, azúcares tales como la lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como el almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como la carboximetilcelulosa de sodio; etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como la manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como el aceite de cacahuete; aceite de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tal como el propilenglicol; ésteres tales como el oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tales como el hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones de tampón de fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como el lauril sulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, 45 saborizantes y agentes conservantes y perfumes.

En una forma de realización particular, los excipientes son tales como los descritos en la reivindicación 12.

50 Las composiciones descritas se pueden administrar por cualquier vía de administración incluyendo oralmente en el tracto digestivo tal como por la ingestión de un comprimido; por vía oral bucal, sublingual o sublabial tal como por la desintegración de un comprimido o chicle o un aerosol oral; oralmente por inhalación en el tracto respiratorio; por vía ocular o nasal tal como en forma de gotas, ungüentos o hidrogeles, a través del tracto urogenital intravascularmente o intravaginalmente, rectalmente, dérmicamente tal como por ungüentos o parches transdérmicos, o por inyección en la piel, el tejido muscular, o los órganos según sea apropiado. Se prefiere la administración oral. Ciertos métodos de administración, incluyen la etapa de administrar la composición por vía oral una o más veces al día, para obtener 55 el efecto terapéutico deseado.

Según una forma de realización particular, las composiciones de la invención son administradas por las rutas siguientes según se describen en la reivindicación 2.

Se contemplan formas de dosificación líquidas para administración oral y emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los agentes activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como el alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, de oliva, de ricino, y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y agentes de perfume.

Se pueden emplear procedimientos nutricéuticos convencionales para crear bebidas líquidas, mezclas de polvo o productos alimenticios que comprenden los ingredientes.

En una forma de realización particular, la composición está en la forma de una forma de dosificación líquida como se describe en la reivindicación 14.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que se pueden preparar mediante la mezcla de los agentes activos seleccionados con adecuados excipientes no irritantes o vehículos tales como manteca de cacao, polietilenglicol o ceras de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto, se funden en la cavidad rectal o vaginal para liberar el agente activo.

Las composiciones descritas son particularmente útiles cuando se incorporan en comprimidos o cápsulas, sin embargo, también se contemplan grageas, píldoras, polvos, y gránulos. Se pueden usar procedimientos conocidos empleados convencionalmente por la industria farmacéutica para producir tales composiciones con los agentes activos descritos. En tales formas de dosificación sólidas, los agentes activos pueden mezclarse con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable, tal como el citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) rellenos o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes de desintegración tales como el agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico, e) agentes que retrasan la disolución tales como la parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, el alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita, e i) lubricantes tales como el talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos. La forma de dosificación también puede comprender agentes de tampón.

Los comprimidos se pueden formar mediante la mezcla de los ingredientes con un aglutinante que se utiliza para impartir cualidades cohesivas a una formulación de comprimidos, y por lo tanto asegurar que el comprimido permanezca intacto después de la compactación. Los aglutinantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidones tales como el almidón de maíz pregelatinizado, alginatos, gelatina, carboximetilcelulosa, azúcares (por ejemplo, sacarosa, glucosa, dextrosa y maltodextrina), ceras, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona (PVP), y polímeros celulósicos (por ejemplo, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metil celulosa, e hidroxietilcelulosa).

Bajo ciertas circunstancias, hay un requisito para la desintegración rápida o la disolución rápida de comprimidos que se puedan administrar incluso sin agua. Tales comprimidos de disolución rápida se dispersan fácilmente para formar una suspensión o solución de los agentes activos después de la mezcla con la saliva, lo que es fácil de tragar por los pacientes. Estos son particularmente adecuados para los niños o pacientes de edad avanzada que tienen dificultades en la masticación y/o deglución de un comprimido/cápsula intacto. Los comprimidos de disolución rápida en boca también son adecuados para los pacientes que sufren de náuseas o vómitos; que tienen una enfermedad del tracto gastrointestinal superior, por ejemplo, lesiones en el tubo de alimentación; que han sido sometidos a cirugía del tracto gastrointestinal superior; que están postrados; que son de edad avanzada y tienen problemas de micción frecuente durante la noche; pacientes de edad avanzada que están incapacitados, por ejemplo que sufren de la enfermedad de Parkinson, y que están en una situación donde no hay agua disponible.

Se pueden formar comprimidos de disolución rápida a partir de los agentes activos que se puedan mezclar con, al menos un azúcar soluble en agua en una cantidad de 5 a 95% en peso de la forma de dosificación total y al menos un edulcorante sin azúcar en una forma de liberación rápida en una cantidad de 0-10% en peso de la forma de dosificación total; y al menos un edulcorante sin azúcar en una forma de liberación lenta mucoadhesiva en una cantidad de 0,5 a 20% en peso de la forma de dosificación total. La mezcla se puede entonces comprimir en un comprimido u otra forma de dosificación sólida utilizando métodos conocidos.

Los agentes activos también pueden estar en una forma encapsulada o microencapsulada con uno o más excipientes como se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de liberación controlada y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas los agentes activos pueden mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender

sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de compresión y otros ayudantes de compresión tales como el estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes de tampón. Pueden contener opcionalmente agentes de opacidad y también pueden ser de una composición tal que libere el ingrediente(s) activo(s) solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada.

En una forma de realización específica, la composición comprende un comprimido, cápsula, gragea, polvo o gránulo, un comprimido de desintegración rápida, un agente de liberación retardada, un agente activo microencapsulado o encapsulado como se describe en la reivindicación 15.

En una forma de realización los agentes activos se pueden incorporar en liposomas mediante cualquier método conocido y los liposomas pueden ser encapsulados en forma de perlas. Las perlas se pueden formar mediante la suspensión de los liposomas en una solución de unión física y potencialmente fisicoquímica. La solución de unión puede contener al menos un compuesto orgánico tal como la agarosa, celulosa, alginato de sodio, quitosanos, sustancias poliméricas u otros compuestos con las características necesarias para la unión física o fisicoquímica. Esta solución entonces se puede introducir en una segunda solución que contiene de aproximadamente 1 a 2% en peso de una sal inorgánica. El efecto de la interacción de las soluciones es endurecer las zonas más expuestas exteriores de la solución de liposomas introducida. La sal inorgánica puede ser cloruro de calcio o hidróxido de sodio, aunque otros tipos de sales inorgánicas se pueden utilizar tal como sulfato de calcio, carbonato de calcio, cloruro de magnesio, sulfato de magnesio, cloruro de bario, sulfato de bario y similares.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de los agentes activos incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches transdérmicos, normalmente como se describe en la reivindicación 16. Además, se conoce el uso de parches transdérmicos. Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar el suministro controlado de agentes activos para el cuerpo. Tales formas de dosificación tal como se sabe se pueden hacer disolviendo o dispersando los agentes activos en un medio adecuado. También se pueden utilizar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo de los agentes activos a través de la piel. La velocidad puede controlarse tanto proporcionando una membrana de control de la velocidad como dispersando los agentes activos en una matriz polimérica o gel. También se contemplan gotas para el oído y gotas para los ojos.

Las composiciones se pueden formular de liberación inmediata o formulaciones de liberación sostenida.

Una forma de liberación sostenida es una forma adecuada para proporcionar la liberación controlada de los ingredientes en un medio acuoso durante un período sostenido de tiempo (por ejemplo, 8 horas, 12 horas, 24 horas). Esto proporciona una mayor duración de los ingredientes lo que permite la dosificación una vez al día. Tales composiciones pueden incluir un material que retrase la liberación en forma de, por ejemplo, una matriz o un revestimiento.

Numerosos materiales que retrasan la liberación son conocidos y pueden ser utilizados. Estos incluyen, por ejemplo polímeros acrílicos, alquilcelulosas, goma laca, zeína, ceras, aceite vegetal hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado, como son conocidos y sus combinaciones. La forma de dosificación oral puede contener de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 80% en peso del material que retrasa la liberación. Polímeros acrílicos adecuados incluyen, por ejemplo, copolímeros del ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de ácido metacrílico alquilamida, poli(metacrilato de metilo), poli(anhídrido de ácido metacrílico), metacrilato de metilo, polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilato de metilo), poli(acrilamida), copolímero de metacrilato de aminoalquilo, copolímeros de metacrilato de glicidilo, y combinaciones que comprenden uno o más de los polímeros anteriores. Polímeros acrílicos adecuados incluyen copolímeros de metacrilato como copolímeros totalmente polimerizados de ésteres del ácido acrílico y metacrílico con un bajo contenido de grupos de amonio cuaternario. Alquilcelulosas adecuadas incluyen, por ejemplo, etilcelulosa. Los expertos en la técnica apreciarán que otros polímeros celulósicos, incluyendo otros polímeros alquilcelulósicos, pueden ser sustituidos por la totalidad o parte de la etilcelulosa.

El material que retrasa la liberación puede incluir también otros aditivos tales como agentes promotores de la erosión (por ejemplo, almidón y gomas); y/o un polímero semipermeable. Además de los ingredientes anteriores, una forma de dosificación de liberación sostenida también puede contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, adyuvantes de granulación, colorantes, aromatizantes y deslizantes que son convencionales en la técnica farmacéutica. El material que retrasa la liberación incluye opcionalmente unos medios de salida que comprenden al menos un pasaje, orificio, o similares. El pasaje puede tener una forma adecuada, tal como redonda, triangular, cuadrada, elíptica, irregular, etc.

Las formulaciones de liberación sostenida se pueden incorporar en una forma de dosificación que se estabiliza mecánicamente para aumentar la dificultad de trituración por métodos convencionales, tales como el golpeo, trituración, molienda en un mortero etc. En tales formas de dosificación los agentes activos todavía pueden liberarse en condiciones fisiológicas con el perfil de liberación retardada previsto. Esto puede ser útil para mantener el perfil

de liberación de formulaciones de liberación sostenida cuando la trituración de otra manera comprometería las características de la liberación destruyendo parcialmente la matriz de control de la liberación y/o el recubrimiento de película en la forma de dosificación que controla la liberación. Pueden obtenerse formas de dosificación estables mediante la inclusión de un polímero de óxido de polialquileño que tiene un peso molecular promedio en peso o un peso molecular promedio de viscosidad de al menos $0,5 \times 10^6$ g/mol en combinación con al menos un polímero adicional, preferiblemente también con un peso molecular promedio en peso (Mw) o un peso molecular promedio de viscosidad de al menos $0,5 \times 10^5$ g/mol, seleccionado del grupo que consiste en polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, policarbonato, poliestireno, poliacrilato, poli(ácidos hidroxi grasos), policaprolactona, alcohol de polivinilo, poliesteramida, succinato de polietileno, polilactona, poliglicólido, poliuretano, polivinilpirrolidona, poliamida, polilactida, poliactal, polilactida/glicólido, polilactona, poliglicolida, poliortoéster, polianhídrido, polímeros de bloque de polietilenglicol y tereftalato de polibutileno, polianhídrido y copolímeros de los mismos. Los polímeros tienen preferiblemente una viscosidad a 25° C de 4.500 a 17.600 cP, medida en una solución acuosa al 5% en peso, de 400 a 4000 cP, o de 1.650 a 10.000 cP, medida en una solución acuosa al 1% en peso. En general, el proceso para la producción de la forma de dosificación consiste en mezclar los principios activos con la mezcla de polímero y aplicar calor y/o fuerza a la mezcla para endurecer la mezcla. El calor suministrado preferiblemente no debería ser suficiente para reducir la actividad de los agentes activos. A la mezcla se le puede dar forma a medida que se endurezca. El calor puede ser suministrado directamente o con la ayuda de ultrasonido. La fuerza se puede aplicar y/o la forma de dosificación se puede conformar por ejemplo, por compresión directa o con la ayuda de un extrusor adecuado, en particular por medio de un extrusor de husillo equipado con dos tornillos (extrusor de doble husillo) o por medio de un extrusor de engranajes planetarios.

En formas de realización específicas, la composición comprende además ingredientes como se describe en las reivindicaciones 8, 11 y 13.

Para el tratamiento de hematomas se pueden administrar dosis diarias como una sola administración (por ejemplo, un comprimido diario para el consumo oral o como una única bebida líquida). Alternativamente, la composición utilizada se puede administrar dos o más veces al día.

También se apreciará que los agentes activos divulgados y las composiciones farmacéuticas se pueden emplear en terapias de combinación, es decir, los agentes activos y las composiciones farmacéuticas se pueden administrar simultáneamente con, antes de, o posteriormente a, uno o más de otros agentes terapéuticos deseados o procedimientos médicos. La combinación particular de terapias (agentes terapéuticos o procedimientos) a emplear en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de los agentes terapéuticos y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico deseado a alcanzar.

También se divulga un método para reducir hematomas en el que se identifica a un paciente con necesidad de un tratamiento para la contusión o en riesgo de magulladuras en desarrollo. La composición se administra a continuación por vía oral al paciente.

Una formulación representativa y su uso en la prevención y la aceleración de la curación de hematomas púrpura se expone en el siguiente ejemplo.

Ejemplos

Ejemplo 1

Formulación

La Tabla 1 muestra una formulación preferida para la composición descrita. Un experto en la técnica reconocerá que las formulaciones equivalentes alternativas están abarcadas en este ejemplo.

Tabla 1

Fórmula I (comprimido)

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
Ácido ascórbico	250 mg
Rutina	500 mg
Bioflavonoides cítricos	500 mg
Hesperidina	50 mg
Eriocitrina	50 mg
Arnica montana (30x)	2 mg

Calcio (de ascorbato cálcico)

250 mg

Ejemplo 2

La Fórmula I reduce hematomas en la piel y aumenta la tasa de curación en pacientes con púrpura senil.

Sesenta y siete (67) pacientes se inscribieron en un estudio doble ciego controlado con placebo, aleatorizado. Treinta y cinco (35) pacientes fueron tratados mediante la administración oral de un comprimido que tenía los ingredientes enumerados en la Fórmula I y treinta y dos (32) fueron tratados con un comprimido de placebo hecho de carbonato de calcio. Los pacientes recibieron un comprimido dos veces al día. Se midió el número de lesiones púrpura en los antebrazos, manos, y/o piernas a intervalos de dos semanas durante seis semanas. No se observaron eventos adversos graves o efectos secundarios graves en ninguno de los grupos de tratamiento o placebo.

La velocidad de curación de la lesión púrpura se midió contando el número de lesiones en los antebrazos, manos o piernas para cada paciente. Los resultados se muestran como el cambio porcentual en la línea de base en el número de lesiones en cada intervalo de dos semanas. Después, se comparó el porcentaje de cambio desde la línea de base entre los grupos. Los datos se presentan como valores promedio (\pm error estándar del promedio) en cada ejemplo. La mejora en el número de lesiones púrpura se observó tan pronto como una semana después del tratamiento y se detectó una mejora significativa después de 6 semanas de tratamiento (Figura 1). En concreto, el número de hematomas púrpura disminuyó en un 19% ($\pm 9,8$) a las dos semanas, 29% ($\pm 10,2$) a las 4 semanas y 50% ($\pm 7,8$) a las 6 semanas ($p = 0,02$) en los pacientes tratados ($n = 35$), mientras que se observó un aumento del 9% ($\pm 23,7$) a las 6 semanas en el grupo tratado con placebo ($n = 32$) en comparación con la línea de base. Además, el tratamiento impidió la aparición de nuevas lesiones mientras que el grupo placebo mostró un aumento del 9% en las lesiones a las 6 semanas.

El promedio de lesiones púrpura por paciente continuó disminuyendo con el tratamiento ($n=35$) en comparación con el grupo placebo ($n=32$). Se contaron el número total de lesiones en los antebrazos, manos y piernas de todos los pacientes y se compararon post-tratamiento a intervalos de 2 semanas. El tratamiento dos veces al día con la Fórmula I redujo significativamente el número total de lesiones púrpura en el grupo tratado ($n=35$) de 9,43 ($\pm 1,56$) en la línea de base a 5,44 ($\pm 1,25$; $p = 0,02$) a las seis semanas en comparación con el grupo de control ($n=32$; 9,75 ($\pm 1,92$) en la línea de base; 7,91 ($\pm 1,86$), a las seis semanas). Estos resultados se muestran en la Figura 2.

A continuación, se evaluó el promedio de la tasa de curación, definida como la desaparición de la púrpura, para cada paciente post-tratamiento en cada intervalo de dos semanas. El número total de púrpura se calculó para cada grupo y el cambio porcentual respecto al valor basal y se compararon el promedio del número de lesiones para los tres intervalos de 2 semanas para los grupos de tratamiento y placebo. En otras palabras, se calculó el promedio del número de lesiones del promedio de la variación desde el inicio hasta 2 semanas, 2 a 4 semanas y 4 a 6 semanas. El promedio del número de púrpura (<3 cm) disminuyó significativamente en un 133% más rápido ($p=0,05$) que en el grupo placebo. El promedio del cambio de 2 semanas en el número total de púrpura se redujo significativamente en un 13% ($\pm 11,0$; $p = 0,05$) en el grupo tratado en comparación con un aumento de 40% (± 25) en el grupo placebo. Estos resultados indican que el tratamiento dos veces al día con la Fórmula I conduce a una velocidad notablemente más rápida de la curación de púrpura en comparación con el placebo.

Por último, se evaluó también semanalmente para cada grupo la percepción de la curación de la púrpura de cada paciente. Se les preguntó a los pacientes cómo se sentían acerca de la aparición de los hematomas que se examinaban en el estudio. Una puntuación que variaba de 0 a 10 era posible para cada paciente. Una puntuación de 0 indicaba que el paciente sintió que los hematomas estaban mucho peor, mientras que una puntuación de 10 indicaba que el paciente sentía que los hematomas estaban mucho mejor y una puntuación de 5 indicaba que el paciente no creía que los hematomas habían cambiado. Los pacientes en el grupo de tratamiento puntuaron consistentemente más alto en la encuesta en comparación con el grupo placebo lo que indica una mejora en la cicatrización de la púrpura durante el transcurso del estudio. El promedio de puntuación para cada semana fue el siguiente: 8,4 (7,9) para la semana 1, 9,2 (8,9) para la semana 2, 8,6 (8,1) para la semana 3, 8,8 (8,2) para la semana 4, 8,6 (8,1) para la semana 5, y 8,5 (8,3) para la semana 6 en el grupo tratado (y el grupo placebo).

Se determinó también para cada paciente una puntuación de Evaluación Global del Investigador (IGA) que medía la mejora de la apariencia de la púrpura después del tratamiento en intervalos de dos semanas durante el estudio de seis semanas. Para esta evaluación se pidió a los investigadores evaluar si los hematomas de sus pacientes mejoraban con una puntuación de 1 a 10 con 10 indicando la curación que más había mejorado. La Figura 3 muestra que después de 6 semanas, las puntuaciones IGA mejoraron significativamente en los pacientes tratados a 9,2 ($\pm 0,51$), en comparación con 7,7 ($\pm 0,45$) para el grupo de placebo ($p=0,03$). Además, el grupo de placebo mostró una disminución significativa ($p=0,01$) del IGA en cada evaluación de 2 semanas, lo que indica un empeoramiento de la aparición de la púrpura. Estos resultados paralelan la propia evaluación de su curación de los pacientes.

En resumen, estos ejemplos muestran que 6 semanas de tratamiento con la Fórmula I redujeron la púrpura en un 50% respecto al valor basal en el grupo de tratamiento. El tratamiento con la Fórmula I también evitó la formación de

nuevas lesiones púrpura y mejoró la apariencia de la púrpura tan pronto como 1 semana después de comenzar el tratamiento. Estos resultados fueron apoyados además por las puntuaciones IGA.

5 Debe entenderse que varios cambios y modificaciones a las formas de realización actualmente preferidas descritas en este documento serán evidentes para los expertos en la técnica. Tales cambios y modificaciones se pueden hacer sin apartarse del alcance de la presente materia y sin disminuir sus ventajas destinadas. Por tanto, se pretende que tales cambios y modificaciones estén cubiertos por las reivindicaciones adjuntas.

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos Números de Serie 61/349.335 presentada el 28 de mayo 2010 y 61/364.033 presentada el 14 de Julio de 2010.

REIVINDICACIONES

1. El uso de una composición que comprende un antioxidante, rutina, hesperidina y eriocitrina, y excipientes o rellenos farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de los hematomas.
- 5 2. El uso de la reivindicación 1, en donde la composición se administra por una o más de las siguientes vías de administración: oral, bucal, sublingual, sublabial, inhalación nasal, urogenital, intravesicular, intravaginal, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, e intramuscular.
- 10 3. El uso de la reivindicación 1, en donde el hematoma está causado por uno o más de la púrpura senil, vasculitis, hemofilia, un trastorno de la coagulación, enfermedad de von Willebrand, deficiencia del Factor V de Leiden, capilaritis, dermatosis purpúrea pigmentada, enfermedad de Schamberg, daño por el sol, trauma, cirugía, procedimientos cosméticos, modificación de anticoagulantes, fotoenvejecimiento, síndrome de Ehlers-Danlos, o un trastorno del tejido conectivo.
4. El uso de la reivindicación 3, en donde el hematoma está causado por uno o más de la púrpura senil.
- 15 5. El uso de la reivindicación 2, en donde la administración oral comprende administrar una forma de dosificación de comprimido o cápsula una o más veces al día o administrar una forma de dosificación de liberación sostenida una o dos veces al día
6. El uso de la reivindicación 1, que comprende además administrar una cantidad suficiente de la composición para reducir el tiempo de curación de los hematomas.
- 20 7. El uso de la reivindicación 1, en donde el antioxidante es el ácido ascórbico, sus solubles en agua o sus ésteres lipófilos.
8. El uso de la reivindicación 1, que comprende además carbonato de calcio, ascorbato de calcio, *Arnica montana* o una combinación de los mismos.
9. Una composición que comprende un antioxidante, rutina, hesperidina y eriocitrina, y excipientes o rellenos farmacéuticamente aceptables para reducir los hematomas.
- 25 10. La composición de la reivindicación 9, en donde el antioxidante es el ácido ascórbico, sus solubles en agua o sus ésteres lipófilos.
11. La composición de la reivindicación 9, que comprende además carbonato de calcio, ascorbato de calcio, o *Arnica montana*.
- 30 12. La composición de la reivindicación 9, en donde el excipiente comprende uno o más de disolventes, diluyentes, vehículos, ayudas a la dispersión o solución, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes o sus mezclas, manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio.
- 35 13. La composición de la reivindicación 9, en donde la composición comprende además un aglutinante, humectante, agente de desintegración, acelerador de la absorción, agente humectante, absorbente o lubricante, vitamina K o ácido fólico, extracto de *Croton lechleri*, extracto de *Aspilia africana*, o una combinación de extracto de *Croton lechleri* y extracto de *Aspilia africana*.
- 40 14. La composición de la reivindicación 9, en donde la composición está en la forma de una forma de dosificación líquida.
15. La composición de la reivindicación 9, en donde la composición comprende un comprimido, cápsula, dragea, polvo o gránulo, un comprimido de desintegración rápida, agente de retraso de la liberación, agente activo encapsulado o microencapsulado.
16. La composición de la reivindicación 9, en donde la composición comprende un ungüento, pasta, crema, loción, gel, polvo, pulverizado, inhalador, gotas para los ojos, o gotas para los oídos o parche transdérmico.
- 45 17. La composición de la reivindicación 9, que comprende el ácido ascórbico, rutina, bioflavonoides cítricos, hesperidina, eriocitrina, *Arnica montana* y calcio.