

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 947**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 9/06** (2006.01)  
**A61K 9/70** (2006.01)  
**A61K 47/02** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2006.01)  
**A61K 47/18** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.02.2008** **PCT/GB2008/000608**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.08.2008** **WO08102150**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2008** **E 08709491 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016** **EP 2117502**

54 Título: **Composición para combatir epistaxis**

30 Prioridad:

**21.02.2007 GB 0703377**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**28.03.2017**

73 Titular/es:

**PHARMACURE HEALTH CARE INTERNATIONAL  
AB (100.0%)  
Kungsportsplatsen 1  
411 10 Göteborg, SE**

72 Inventor/es:

**PETRUSON, BJÖRN**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

### Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o  
Bemerkungen) en el folleto original publicado por  
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 606 947 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 para combatir epistaxis

- 5 La presente invención se refiere a una novedosa composición que es útil en el tratamiento de epistaxis (hemorragia nasal). En particular, la invención se refiere a una composición en gel para la profilaxis y el tratamiento de epistaxis que puede ser fácilmente administrada a la fosa nasal y no requiere eliminación después de uso.

Antecedentes de la invención

- 10 La epistaxis (hemorragia nasal) es muy común. Aunque en la mayoría de los casos los síntomas son temporales y no recurrentes, algunos pacientes experimentan síntomas recurrentes y graves. El método más común para tratar la epistaxis grave es por cauterización del vaso que sangra. Cuando no puede verse la fuente de la hemorragia, puede emplearse el taponamiento intranasal usando tapones de algodón o globos de goma inflables, pero tales métodos producen inconveniencia y molestia para el paciente. Los tapones de algodón normalmente tienen una anchura de 2  
15 cm y una longitud de 40-100 cm. Se presionan en la nariz para detener la hemorragia aplicando presión a la mucosa nasal y pueden permanecer en el sitio durante 1-4 días. Los globos de goma inflables también actúan aplicando presión a la mucosa nasal, y pueden quedarse en el sitio durante 1-2 días. Si se emplean tapones o globos, tanto es doloroso cuando se insertan, interfieren con la respiración normal, como pueden conducir a infección local. Existe la  
20 necesidad de tratamientos que no tengan tales desventajas.

- El documento WO 01/00218 describe una formulación en espray nasal que incluye sal del Mar Muerto en una concentración de aproximadamente 0,5 a 5 g/l de solución acuosa estéril, contiene un tampón y está esencialmente libre de impurezas orgánicas tóxicas. La formulación se dice que es para su uso en el tratamiento de rinitis, sinusitis,  
25 epistaxis e irritación post-quirúrgica, pero no se informan ensayos referentes a la epistaxis.

- Se han estudiado experimentalmente diferentes aplicaciones de geles nasales y vasoconstrictores, véase Bende et al, Acta Otolaryngol (Stockh) 88, 459-461 (1979); Bende et al, Acta Otolaryngol (Stockh) 102, 488-493 (1986); y Bende et al, Acta Otolaryngol (Stockh) 110, 124-127 (1990). Investigaciones clínicas anteriores indicaron que la  
30 fibrinólisis desempeña una función en la epistaxis recurrente, véase Petruson et al, Acta Otolaryngol (Stockh) suppl. 317 (1974). Tibbelin et al, ORL (Basel) 57, 207-209 (1995) exploraron el efecto hemostático de la administración local de un gel del ácido tranexámico y un gel de placebo en un ensayo clínico multicéntrico de doble ciego aleatorizado. Se encontró que ambos geles tenían un efecto beneficioso, y se encontró sorprendentemente que el  
35 gel de placebo era ligeramente (aunque no significativamente) mejor que el que contenía el ácido tranexámico (un inhibidor del sistema fibrinolítico). Estado de la técnica relevante adicional incluye el documento WO 03/000155.

Sumario de la invención

- 40 El inventor ha descubierto sorprendentemente una composición mejorada para su uso como un gel nasal, composición que tiene todas las propiedades ventajosas del gel de placebo conocido anteriormente mencionado, mientras que es más eficaz en el tratamiento de epistaxis.

Según la invención, se proporciona una composición en gel que comprende:

- 45 (a) un polímero de carboxipolimetileno;  
(b) glicina;  
(c) una fuente de iones calcio; y  
(d) agua.

- 50 También pueden usarse materiales adicionales que son convencionales en la materia de la formulación de tales composiciones, como se trata más abajo en más detalle.

- La invención también proporciona un proceso de preparación de la novedosa composición en gel, que comprende  
55 mezclar agua con los componentes secos (a), (b) y (c) anteriores, en cualquier orden deseado.

- En un aspecto adicional, la invención proporciona un método de tratamiento de epistaxis por profilaxis o terapia, que comprende insertar en una fosa nasal de un animal humano o no humano una cantidad eficaz de una composición en gel de la invención.

- 60 En un aspecto todavía adicional, la invención proporciona una composición en gel de la invención para su uso en terapia, especialmente para su uso en el tratamiento de epistaxis.

- En un aspecto todavía adicional, la invención proporciona el uso de una composición en gel de la invención en el  
65 tratamiento de epistaxis por profilaxis o terapia.

Aunque las composiciones se usan para terapia en forma de geles, también es posible preparar composiciones de los componentes secos (a), (b) y (c) anteriores, y entonces preparar composiciones en gel en un momento posterior, antes de uso. Por consiguiente, en un aspecto todavía adicional, la presente invención proporciona una composición seca que comprende:

- a) un polímero de carboxipolimetileno;
- b) glicina; y
- c) una fuente de iones calcio.

#### Descripción detallada de la invención

La naturaleza y función de los componentes esenciales de las composiciones de la invención se describen ahora en más detalle.

#### a) Polímero de carboxipolimetileno

Los polímeros de carboxipolimetileno (también conocidos como carbómeros) son polímeros de ácido acrílico reticulado con polialquileniléteres o divinilglicol. Los carbómeros tienen la unidad estructural básica  $[\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})]_n$ . Están disponibles en una variedad de grados de Noveon, Cleveland, Ohio, EE.UU., con el nombre de marca Carbopol. Los grados se diferencian según el grado de reticulación y las condiciones de fabricación. Los polímeros de carbómero en bruto son polvos blancos, pero son fuertemente hidrófilos, siendo capaces de hincharse en agua hasta 1000 veces su volumen original para formar un gel. Los carbómeros son esencialmente biológicamente inertes y tiene una larga historia de uso seguro en formulaciones tópicas de diversos tipos. Se sabe que se adhieren a las superficies de la mucosa a medida que atraen agua de la capa de mucosa adherente a la superficie epitelial.

Cuando se introducen en la fosa nasal, el carbómero tiene el efecto de ejercer una presión sobre la mucosa y el vaso que sangra. De esta forma actúa como un tapón, que también ejerce presión contra la mucosa y se usa como tratamiento para la epistaxis (véase la sección de Antecedentes anterior). Sin embargo, el gel tiene la ventaja con respecto al tapón de que normalmente no hay necesidad de quitarlo, ya que es transportado por el sistema mucociliar a través de la nariz hacia atrás a la garganta y entonces es tragado en el plazo de una hora o dos después de la administración.

Los polímeros de carboxipolimetileno preferidos para su uso en la presente invención son aquellos comercializados con el nombre comercial Carbopol, disponible de Noveon. Carbopol 974P NF y Carbopol 971P NF son polímeros particularmente preferidos.

La cantidad de polímero de carboxipolimetileno usada variará dependiendo de la identidad del (de los) polímero(s). El polímero de carboxipolimetileno normalmente constituye del 5 al 50 % en peso de los componentes secos totales, preferentemente del 10 al 35 % en peso, más preferentemente del 15 al 30 % en peso, lo más preferentemente aproximadamente el 20 % en peso.

Las composiciones en gel de la invención pueden formarse usando una concentración de polímero de carboxipolimetileno que normalmente es de 10 a 100 g de peso seco por litro de gel, preferentemente de 20 a 50 g/l, más preferentemente de 30 a 40 g/l, lo más preferentemente aproximadamente 35 g/l.

#### b) Glicina

El segundo componente en el gel es el aminoácido glicina (ácido aminoacético). No es un llamado "aminoácido esencial", y él mismo puede ser producido por el cuerpo humano, siendo el más simple de los 20 aminoácidos. La glicina participa en una gran variedad de reacciones metabólicas y participa en la formación de proteínas en el cuerpo humano.

Los presentes inventores han encontrado que la glicina confiere una actividad hiperosmótica al gel. El agua se extrae de la mucosa nasal, que significa que la mucosa llega a descongestionarse y se encoge, disminuye el flujo de sangre en los vasos y puede detenerse la hemorragia. Como la glicina es un elemento estructural para las células humanas, también puede desempeñar una función en la restauración de la mucosa nasal y la pared del vaso sanguíneo.

La glicina es un material ampliamente comercialmente disponible.

En las composiciones secas de la invención, la glicina normalmente constituye del 30 al 90 % en peso de los componentes totales, preferentemente del 50 al 80 % en peso, más preferentemente aproximadamente el 70 % en peso.

En las composiciones en gel de la invención, la concentración de glicina normalmente es de 50 a 200 g de peso seco por litro de gel, preferentemente de 80 a 150 g/l, más preferentemente de 110 a 120 g/l, lo más preferentemente aproximadamente 117 g/l.

#### 5 c) Fuente de iones calcio

El tercer componente esencial es una fuente de iones calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Los iones calcio participan en procesos biológicos de coagulación. En las últimas etapas de la coagulación de la sangre, la trombina transforma la proteína fibrinógeno (peso molecular 340.000) en fibrina soluble. Finalmente, la fibrina soluble puede convertirse en una fibrina insoluble, que puede resistir a las fuerzas mecánicas mucho más eficazmente, como resultado de lo cual puede prevenirse una nueva hemorragia. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que la conversión de fibrina en una forma insoluble avanza más rápidamente en presencia de iones calcio, cuya absorción puede potenciarse como resultado de que la mucosa nasal es muy delgada.

Los iones calcio pueden estar presentes en cualquier forma conveniente, pero preferentemente están en forma de una sal soluble, por ejemplo el cloruro, u otra sal, por ejemplo acetato, fosfato, carbonato o gluconato. El cloruro de calcio es el más preferido.

La cantidad total de iones calcio normalmente es del 0,005 al 0,1 % en peso de los componentes secos totales, preferentemente del 0,01 al 0,05 % en peso, más preferentemente del 0,025 al 0,040 % en peso, lo más preferentemente aproximadamente el 0,035 % en peso, expresado como el peso de iones  $\text{Ca}^{2+}$  solo, basado en el peso total de componentes secos.

En las composiciones en gel de la invención, la concentración de iones calcio normalmente es de 10 a 200 mg por litro de gel, preferentemente de 20 a 100 mg/l, más preferentemente de 40 a 70 mg/l, lo más preferentemente aproximadamente 58 mg/l.

#### Otros componentes

Se emplea agua cuando se formulan las composiciones en forma de un gel, por ejemplo antes de la administración al paciente. La cantidad de agua usada es la requerida para formar un gel de la viscosidad apropiada cuando se mezcla con los otros componentes. Esto variará dependiendo de la identidad del (de los) polímero(s) de carboxipolimetileno usado(s). Normalmente, el agua comprende 750-950 g por kg de gel, preferentemente 800-900 g/kg, más preferentemente aproximadamente 850 g/kg.

Además de los tres componentes esenciales tratados anteriormente, también pueden usarse otros materiales adicionales que son convencionales en la materia de la formulación de tales composiciones, por ejemplo agentes de ajuste del pH (ácidos, álcalis, tampones), conservantes (por ejemplo, metargen, propalgina), antioxidantes, pigmentos y colorantes, materiales de fragancia, excipientes, vehículos y similares.

#### Condiciones de proceso

Con el fin de formular las composiciones de la invención como geles para uso clínico, se llevan a cabo las siguientes etapas.

Se disuelve en agua una fuente de iones calcio, por ejemplo cloruro de calcio. Antes o después de mezclar con la fuente de iones calcio, puede añadirse una cantidad adecuada de ácido, álcali o material de tampón al agua con el fin de garantizar que el gel final tenga un pH adecuado, por ejemplo en el intervalo 6,5-7,5. Entonces se añade glicina con agitación hasta que se complete la disolución. Entonces se añade polímero de carboxipolimetileno lentamente y cuidadosamente (por ejemplo, pulverizando gradualmente el polvo en el líquido acuoso) con agitación. La agitación continúa hasta que se haya disuelto todo el polímero. El pH del gel puede comprobarse para garantizar que esté dentro del intervalo requerido de 6,5-7,5.

El orden en el que los componentes del gel se combinan puede variarse de aquél descrito en el párrafo anterior. Por ejemplo, los componentes secos pueden mezclarse primero juntos, y luego se añade agua en una cantidad adecuada para formar un gel de viscosidad apropiada. Para cualquier combinación dada de componentes secos, el experto puede establecer, por ejemplo por ensayo y error, la cantidad de agua que es adecuada para formar un gel de viscosidad apropiada.

La preparación del gel puede llevarse a cabo a cualquier temperatura adecuada. Sin embargo, la preparación a temperatura ambiente es la más conveniente.

Las condiciones del proceso anterior pueden variarse y optimizarse de un modo familiar para una persona experta en la materia.

#### Modo de administración

Las composiciones se usan en forma de geles. Antes de uso, debe pedirse al paciente que se suene su nariz. Preferentemente, las superficies nasales internas deben entonces ser suavemente limpiadas, con el fin de maximizar el contacto entre el gel y la mucosa nasal. A continuación, el gel debe insertarse en el (los) orificio(s) nasal(es) que está(n) sometido(s) a la hemorragia, por ejemplo usando una jeringa precargada. Preferentemente, debe llenarse la fosa nasal entera (esto puede hacerse interrumpiendo la administración del gel cuando el paciente indique que el gel está empezando a correr por la parte posterior de la fosa nasal en su garganta). Sin embargo, puede no ser necesario llenar la fosa nasal entera si la hemorragia ha cesado claramente antes de que se complete el llenado. Un trozo pequeño de algodón u otro tapón adecuado puede entonces colocarse en el orificio nasal del paciente. El paciente debe abstenerse de sonarse su nariz durante un tiempo suficiente para permitir que el gel sea eficaz, por ejemplo 30 minutos.

#### Ejemplo

Se pusieron juntos 504 g de agua pura y 352 ml (366 g) de solución 1 M de hidróxido sódico en un recipiente de vidrio. Se añadieron 185 mg de cloruro de calcio ( $\text{CaCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) y la mezcla se agitó hasta que el cloruro de calcio se había disuelto. Entonces se añadieron 100 g de glicina con agitación hasta que se completó la disolución. Se añadieron 15 g de Carbopol PNF 974 y 15 g de Carbopol PNF 971 con agitación. La velocidad de agitación aumentó continuamente a medida que el gel resultante fue cada vez más viscoso. La agitación continuó hasta que se había disuelto todo el carbómero. Todas las etapas anteriores se llevaron a cabo a temperatura ambiente. Se comprobó el gel para garantizar que su pH estaba dentro del intervalo requerido de 6,5-7,5.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición en gel que comprende:
  - 5 a) un polímero de carboxipolimetileno;
  - b) glicina;
  - c) una fuente de iones calcio; y
  - d) agua,en la que la concentración de polímero de carboxipolimetileno es de 20 a 50 g de peso seco por litro de gel;
- 10 en la que la concentración de glicina es de 50 a 200 g de peso seco por litro de gel; y
- en la que la concentración de iones calcio es de 20 a 100 mg por litro de gel.
2. Una composición en gel de la reivindicación 1, en la que la concentración de polímero de carboxipolimetileno es de 30 a 40 g de peso seco por litro de gel.
- 15 3. Una composición en gel de la reivindicación 2, en la que la concentración de polímero de carboxipolimetileno es aproximadamente 35 g de peso seco por litro de gel.
4. Una composición en gel de cualquier reivindicación precedente, en la que la concentración de glicina es de 80 a 150 g de peso seco por litro de gel.
- 20 5. Una composición en gel de la reivindicación 4, en la que la concentración de glicina es de 110 a 120 g de peso seco por litro de gel.
- 25 6. Una composición en gel de la reivindicación 5, en la que la concentración de glicina es aproximadamente 117 g de peso seco por litro de gel.
7. Una composición en gel de cualquier reivindicación precedente, en la que la concentración de iones calcio es de 40 a 70 mg por litro de gel.
- 30 8. Una composición en gel de la reivindicación 7, en la que la concentración de iones calcio es aproximadamente 58 mg por litro de gel.
9. Un proceso de preparación de la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende mezclar agua con los componentes secos (a), (b) y (c), en cualquier orden deseado.
- 35 10. Una composición en gel de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en terapia.
11. Una composición en gel de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en el tratamiento de epistaxis por profilaxis o terapia.
- 40 12. Una composición seca que comprende:
  - 45 a) un polímero de carboxipolimetileno;
  - b) glicina; y
  - c) una fuente de iones calcio,en la que el polímero de carboxipolimetileno constituye del 5 al 50 % en peso;
- en la que la glicina constituye del 30 al 90 % en peso; y
- 50 en la que la cantidad total de iones calcio es del 0,005 al 0,1 % en peso.
13. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o 12 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de epistaxis por profilaxis o terapia.