



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 279 498**

51 Int. Cl.:
A61K 38/55 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05380181 .7**
86 Fecha de presentación : **04.08.2005**
87 Número de publicación de la solicitud: **1656949**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **17.05.2006**

54 Título: **Utilización de Alfa-1 antitripsina para la preparación de medicamentos para el tratamiento de la fibromialgia.**

30 Prioridad: **24.09.2004 ES 200402282**

73 Titular/es: **Grifols, S.A.**
Marina, 16-18
Torre MAPFRE-pl. 26
08005 Barcelona, ES

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.08.2007

72 Inventor/es: **Blanco Blanco, Ignacio**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.08.2007

74 Agente: **Durán Moya, Luis Alfonso**

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

Utilización de Alfa-1 antitripsina para la preparación de medicamentos para el tratamiento de la fibromialgia.

5 La presente invención se refiere a la utilización de la Alfa-1 antitripsina (AAT) para la preparación de medicamentos eficaces para el tratamiento de la fibromialgia (FM).

La fibromialgia es un síndrome caracterizado por un cuadro de dolor crónico musculoesquelético generalizado de origen no articular. Según los criterios de clasificación del *American College of Rheumatology (ACR)* (Wolfe F *et al.* 10 *Arthritis Rheum* 1990; 33: 160-248) las dos características fundamentales para el diagnóstico de la fibromialgia son la presencia de dolor generalizado de más de tres meses de duración y una sensibilidad anormal a la presión digital, con una fuerza aproximada de 4 kg, en al menos 11 de 18 puntos específicos, denominados "tender points". Además del dolor, los pacientes presentan frecuentemente otros síntomas inespecíficos, incluidos cansancio agravado por esfuerzo, rigidez matutina, sensación de tumefacción y rigidez matinal de las manos, dificultad para conciliar el sueño y/o 15 sueño no reparador, dolores de cabeza inexplicables, hipersensibilidad a los cambios de temperatura, ansiedad, colon irritable, etc. Estos síntomas ayudan al diagnóstico, pero no están incluidos en los criterios diagnósticos. Además, de acuerdo con el ACR, la presencia de una segunda enfermedad no excluye el diagnóstico de FM. Los estudios de laboratorio y los estudios de imagen habituales son generalmente negativos o inespecíficos en FM.

20 El perfil sociodemográfico y clínico que aparece en los estudios sobre estos pacientes, suele ser de mujeres (en el 80-90% de los casos) con una media de edad que oscila entre los 35 y 60 años, con un tiempo medio de padecimiento del problema de dolor que oscila entre 6 y 12 años, y con una historia de experiencias de fracasos terapéuticos para conseguir alivio de sus síntomas.

25 A pesar de la tasa de prevalencia del síndrome (1.5 a 3% de la población en Europa y América del Norte), y del coste psicológico y social asociado a su padecimiento, no existen resultados claros tanto en relación con su etiología, como a su tratamiento farmacológico.

30 Dado el estado de la técnica anteriormente explicado es evidente que existe la necesidad de encontrar medicamentos eficaces para el tratamiento de la fibromialgia.

Para conseguir este objetivo, el inventor emprendió investigaciones y pruebas de gran amplitud y profundidad que han fructificado con la presente invención, que se basa en la utilización de la Alfa-1 antitripsina para la preparación de medicamentos que han resultado eficaces en el tratamiento de la fibromialgia.

35 La Alfa-1 antitripsina (AAT) es una glicoproteína secretada en los hepatocitos y normalmente presente en el suero y en la mayoría de tejidos en altas concentraciones, donde actúa como inhibidor de las serin proteasas. Aparte de su actividad como antiproteasa, la AAT podría tener una función biológica antiinflamatoria importante, ya que está dotada de una relevante capacidad inhibitoria de múltiples mediadores de inflamación y de radicales oxidantes (Brantly M. 40 *Am J Respir Cell Mol. Biol.*, 2002; 27: 652-654).

La deficiencia de AAT es una enfermedad hereditaria que ocasiona enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), principalmente enfisema, en etapas tempranas de la vida adulta 30-40 años. La segunda manifestación más frecuente es la enfermedad del hígado que puede afectar a recién nacidos, niños y adultos. Menos frecuente es una 45 enfermedad inflamatoria de la piel denominada paniculitis necrotizante.

En la actualidad existen en el mercado preparados terapéuticos de AAT, obtenidos normalmente a partir de plasma humano, que han demostrado su utilidad terapéutica en el tratamiento de los pacientes que presentan déficit de esta 50 proteína.

En el curso de las investigaciones y pruebas llevadas a cabo por el inventor, éste ha descubierto de manera sorprendente que la Alfa-1 antitripsina puede ser utilizada para la preparación de medicamentos eficaces en el tratamiento de la fibromialgia, llegando a la desaparición total de la sintomatología debida a dicha enfermedad cuando se procede a la infusión periódica de los medicamentos que contienen Alfa-1 antitripsina (AAT).

55 El descubrimiento es tanto más sorprendente, puesto que las nuevas aplicaciones terapéuticas de los medicamentos que contienen Alfa-1 antitripsina, no podían ser relacionadas en absoluto con las aplicaciones conocidas de la (AAT) que se basaban estrictamente en la compensación del déficit natural que cursaba en forma de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC) y también en enfermedades inflamatorias de la piel en forma de paniculitis.

60 Sin que el inventor desee sentirse limitado a ninguna hipótesis de la forma en la que los nuevos medicamentos que contienen AAT se manifiestan en el tratamiento de la fibromialgia, de forma no limitativa, ha establecido la hipótesis de que la AAT tiene un papel importante en el control del componente inflamatorio del tejido conectivo perimuscular esquelético responsable de la inducción del dolor y limitación física provocada por la fibromialgia.

65 Para la comprobación de los efectos experimentalmente descubiertos de los nuevos medicamentos, el inventor ha llevado a cabo pruebas en humanos que se detallan en los ejemplos siguientes.

Ejemplos

Ejemplo 1

Una paciente (paciente 1) fue diagnosticada de FM, presentando 18/18 “tender points”, cumpliendo los requisitos para dicha enfermedad y descartadas otras patologías que pudieran presentar una sintomatología similar a la fibromialgia. Esta paciente inició terapia con infusiones intravenosas de AAT (60 mg/kg semanalmente) y sorprendentemente, después de 2-3 infusiones de AAT experimentó un progresivo control de la sintomatología debida a la FM, que se mantuvo mientras se realizó tratamiento sustitutivo con AAT. Posteriormente solo recibió terapia sustitutiva durante determinados períodos de tiempo, retirándose la terapia entre estos períodos de tiempo. En los períodos en que no recibió terapia con AAT se verificó una recurrencia paulatina de los síntomas relacionados con la FM, volviendo a la situación basal al cabo de 3-4 semanas de interrumpir el tratamiento. Al reiniciar la terapia con AAT se verificó, varias veces, la desaparición del dolor, del cansancio y de los puntos dolorosos al cabo de 2-3 infusiones de AAT.

En la tabla 1 se observan los niveles de AAT (mg/dl) en el suero de la paciente, en su nivel basal, después de las infusiones de AAT, y antes de la siguiente infusión.

Ejemplo 2

Una paciente (paciente 2) fue diagnosticada de FM presentando 13/18 “tender points”, cumpliendo los requisitos para dicha enfermedad y descartadas otras patologías que pudieran presentar una sintomatología similar a la fibromialgia. Esta paciente inició terapia con infusiones intravenosas de AAT y al igual que en el caso anterior (ejemplo 1), después de 2-3 infusiones de AAT experimentó un progresivo control de la sintomatología debida a la FM que se mantuvo mientras se realizó tratamiento sustitutivo con AAT. Posteriormente sólo recibió terapia sustitutiva intermitentemente durante determinados períodos de tiempo, retirándose la terapia entre estos períodos de tiempo. Se verificó igualmente una recurrencia paulatina de los síntomas relacionados con la FM en los períodos en que no recibía terapia con AAT. Al reiniciar la terapia se confirmó varias veces la desaparición del dolor, del cansancio y de los puntos dolorosos al cabo de 2-3 infusiones de AAT.

En la tabla 1 se observan los niveles de AAT (mg/dl) en el suero de la paciente, en su nivel basal, después de la infusión de AAT, y antes de la siguiente infusión.

Ejemplo 3

La paciente 3 padece una FM muy severa desde los 35 años (1984), padeciendo además de asma bronquial leve con función pulmonar normal. Tras un estudio exhaustivo se le propuso un tratamiento compasivo con AAT comercial y placebo (8 dosis de producto: AAT, y otras tantas de placebo: suero fisiológico con vitamina B), para probar el efecto del tratamiento sobre su FM. Tras firmar un consentimiento informado, se inició el mismo con infusiones semanales de AAT (60 mg/kg/semana, durante 8 semanas seguidas). La paciente presentaba inicialmente 18 puntos dolorosos sobre 18. Desde el inicio, se pudo constatar una progresiva mejoría del dolor y del cansancio crónicos, y a partir de la 4ª dosis de producto se constató la desaparición de los 18 puntos dolorosos junto a una clara mejoría de los síntomas clínicos. La paciente inicialmente era incapaz de desarrollar las actividades elementales de la vida diaria, como lavarse o vestirse, y precisaba ayuda de terceras personas para deambular, etc. Tras la cuarta infusión volvió a recuperar las funciones perdidas, y la situación favorable se mantuvo mientras se le infundió el producto (2 meses). Tras la octava dosis se pasó a infundirle placebo, y a los 10-12 días la paciente experimentó una clara reaparición del dolor generalizado, y se pudo constatar la reaparición de 18/18 “tender points”. Los cuestionarios utilizados para valorar el impacto del proceso en la paciente fueron los siguientes: el *Health Assessment Questionnaire*, versión española (Esteve-Vives J, Battle-Gualda E, Reig A.: Spanish Versión of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity, and transcultural equivalency. *J Rheumatol* 1993; 20: 2115-2122); el FIQ (sobre impacto de la fibromialgia en la calidad de vida); la *Escala de Depresión de Hamilton* (con 17 items) y el *SCL-90* (Derogatis LR, Rickels K, Rock. The SCL-90 and the MMPI: a step in the validation of a new self-report scale. *Br J Psychiatry* 1976; 128: 280-289).

En la tabla 1 se observan los niveles de AAT (mg/dl) en el suero de la paciente, en su nivel basal, después de la infusión de AAT, y antes de la siguiente infusión.

TABLA 1

Niveles de AAT (mg/dl) en el suero de las tres pacientes, monitorizados en su nivel basal, después de la infusión de AAT, y antes de la siguiente infusión (7 días).			
	AAT Basal	AAT 24 h después de la infusión	AAT 7 días después de la infusión
Paciente 1	43,8 ± 7,4	356,3 ± 39,9	71,0 ± 17,0
Paciente 2	40,3 ± 6,9	364,3 ± 13,7	103,8 ± 15,6
Paciente 3	93,1 ± 4,7	502 ± 43,5	209 ± 20,3

Cada uno de los pacientes 1, 2 y 3 respondieron al tratamiento AAT con una disminución o eliminación de los síntomas de fibromialgia, por ejemplo, dolor generalizado, cansancio, "tender points". Los datos de la Tabla I demuestran que los pacientes 1 y 2 respondieron a un régimen de tratamiento en el que los niveles de AAT en suero se incrementaron hasta alrededor de 8 veces por encima de los niveles basales 24 horas después de la administración; mientras que el paciente 3 experimentó un incremento de alrededor de 5 veces por encima de los niveles basales. Los tres pacientes experimentaron alrededor del 100% de incremento en el suero AAT por encima de los niveles basales a los 7 días siguientes a la administración.

Se demuestra por lo tanto que mediante la presente invención se muestra que pacientes con FM pueden ser tratados eficazmente con medicamentos preparados a base de AAT. Probablemente, estos pacientes estarían afectados por un proceso inflamatorio crónico de los tejidos blandos. Este proceso inflamatorio podría ser el resultado de un anormal imbalance entre productos proinflamatorios (citocinas, proteasas y mediadores inflamatorios) y anti-inflamatorios biológicos (especialmente la AAT). El agente o factor inicial que desencadenaría la inflamación es desconocido, pero podría ser un agente infeccioso (por ejemplo HCV, HBV, Enterovirus, *Borrelia burgdorferi*, *Mycoplasma* sp, etc.) o un proceso autoinmune (p.e, lupus eritematoso, artritis reumatoide, etc.). Estos provocarían una expresión anormal de citocinas inflamatorias. Factores genéticos, ambientales y posiblemente hormonales hasta el momento desconocidos podrían estar implicados en la expresión clínica de la FM. Las citocinas liberadas a nivel del tejido conectivo subcutáneo, atraerían leucocitos circulantes al foco inflamatorio y activarían fibroblastos y macrófagos tisulares. Las células activadas liberarían otras citocinas, proteasas y mediadores proinflamatorios, que serían controlados normalmente por los antiinflamatorios naturales (especialmente la AAT). Pero si la carga de los mediadores inflamatorios superase las defensas antiinflamatorias (por una exagerada producción), se generaría un imbalance, que favorecería el desarrollo de una inflamación. Este proceso inflamatorio estimularía los nociceptores de la piel, que enviarían estímulos al cerebro, y el cortex estimulado generaría sensación de dolor generalizado. Por otro lado, por vía refleja eferente, las descargas nerviosas provocarían espasmo generalizado del músculo esquelético y vasoespasmo. Como sucede con otras proteínas, no tendría por qué ser necesaria la presencia de la molécula completa de Alfa-1 antitripsina para obtener el efecto esperado. Por ello, para el tratamiento de la FM podrían ser de utilidad moléculas que contengan una secuencia parcial de aminoácidos derivados de la correspondiente secuencia de la molécula de Alfa-1 antitripsina. Estas moléculas pueden ser obtenidas por métodos sintéticos o por tecnología transgénica o por tecnología recombinante.

Para este tratamiento se estima que una dosis igual o mayor a 6 mg de AAT/kg infundidos con una periodicidad situada entre 3 y 31 días sería suficiente. Una dosificación preferente de AAT se situaría entre los 15 y 360 mg/kg infundidos con una periodicidad entre 3 y 31 días. Una dosificación más preferente sería de entre los 25 y 60 mg/kg cada semana o bien múltiplos de estas cantidades ajustados en función del intervalo de tiempo previsto hasta la siguiente dosis, de una forma proporcional.

La presente invención se refiere a un método para el tratamiento de la fibromialgia administrando, a un paciente que sufre de, o tiene el riesgo de desarrollar la fibromialgia, una cantidad terapéuticamente efectiva de AAT en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente inertes. Otras realizaciones incluyen la administración de por lo menos alrededor de 6 mg por kg de la masa corporal del paciente. Dependiendo de diversos factores, incluyendo la severidad de los síntomas, la AAT puede ser administrada en cantidades de alrededor de 15 hasta alrededor de 360 mg/kg. Según una realización de la invención, la AAT se administra en cantidades de entre 25 y 60 mg/kg cada semana o bien, múltiplos de estas cantidades ajustados en función del intervalo de tiempo previsto hasta la siguiente dosis, de una forma proporcional.

El régimen de tratamiento de la invención incluye la administración periódica repetida de AAT a los efectos de disminuir o eliminar los síntomas de la fibromialgia. Según una realización de la invención, la administración de AAT

ES 2 279 498 T3

se efectúa con una periodicidad situada entre 3 y 31 días. Según otra realización, la administración de AAT se repite con una periodicidad situada entre 7 y 21 días.

Más particularmente, los regímenes de tratamiento de la presente invención comprenden la administración de entre 15 y 360 mg de AAT por kilo de la masa corporal del paciente y la repetición de la administración con una periodicidad situada entre 3 y 31 días. Según otro régimen de tratamiento, la administración se efectúa con una dosificación de entre 25 y 60 mg/kg cada semana o bien múltiples de estas cantidades ajustados en función del intervalo de tiempo previsto hasta la siguiente dosis, de una forma proporcional.

Alternativamente, un régimen de tratamiento efectivo puede establecerse para alcanzar el nivel de AAT en suero deseado (mg/dl). Por ejemplo, los datos muestran que se observa una mejora en los síntomas de la fibromialgia cuando se administra suficiente AAT para incrementar el nivel de AAT en suero hasta alrededor del 100% por encima del nivel basal alrededor de los 7 días siguientes a la infusión. Otra realización de la invención consiste en un régimen de tratamiento que comprende la administración de suficiente AAT a un paciente que sufra de fibromialgia en el que se incrementa el nivel de AAT del paciente hasta alrededor de un 100% a los aproximadamente 7 días siguientes de la administración y la repetición de la administración por lo menos una vez entre aproximadamente los 3 y los 31 días. Otra realización de la invención, consiste en administrar una cantidad suficiente de AAT a un paciente que sufra de fibromialgia de modo que se incrementa el nivel de AAT del paciente hasta alrededor de un 100% a los aproximadamente 7 días siguientes a la administración y la repetición de la administración por lo menos una vez entre aproximadamente los 7 y los 21 días.

Regímenes de tratamiento similares han sido efectivos en los que la AAT se ha administrado para incrementar los niveles de suero de AAT hasta alrededor de 5 veces por encima de los niveles basales a las 24 horas siguientes a la administración. De esta manera, la presente invención además proporciona un método para el tratamiento que comprende la administración a un paciente que sufra de fibromialgia una cantidad de AAT que produzca unos niveles de AAT en suero de hasta alrededor de 5 veces más altos que los niveles basales a las 24 horas posteriores a la administración. Opcionalmente, la administración se repite una o varias veces a intervalos de alrededor de 3 a 31 días; y puede repetirse a intervalos de entre 7 y 21 días. Según otra realización, se administra AAT para incrementar los niveles de AAT en suero por lo menos alrededor de 8 veces por encima de los niveles basales a las 24 horas posteriores a la administración.

Según una realización de la invención, la AAT puede administrarse por inyección parenteral. Cuando se administra por vía parenteral, la AAT se compone como una solución o suspensión en un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable. Como ejemplos apropiados de dichos vehículos se incluyen: agua para inyección, agua estéril para inyección, y otros vehículos acuosos (por ejemplo, cloruro sódico inyectable, Ringer's inyectable, dextrosa inyectable, dextrosa y cloruro sódico inyectable, Ringer's lactado inyectable), vehículos miscibles en agua (por ejemplo, alcohol etílico, alcohol de polietileno, glicol propileno); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, aceite de cacahuete, y aceite de sésamo). La necesidad y selección de otros excipientes, preservativos, tampones, biocidas, y similares se encuentran dentro de la capacidad de los expertos ordinarios y dependerá de varios factores, incluyendo el sistema de administración, la vida útil deseada, y las condiciones de almacenamiento y transporte.

Adicionalmente, otras etapas de proceso pueden utilizarse para preservar, proteger, o desinfectar las formulaciones de antitripsina. Ver, por ejemplo, la Patente U.S.A. Nº. 6.737.405 (que describe preparaciones estabilizantes de, por ejemplo, antitripsina, que pueden ser pasteurizadas sin pérdida de actividad o desnaturalización); y Patente U.S.A. Nº. 4.440.679 (que describe un método de pasteurización de proteínas), ambas se incorporan a esta solicitud como referencias.

REIVINDICACIONES

5 1. Utilización de Alfa-1 antitripsina para la preparación de medicamentos para el tratamiento de la fibromialgia, que comprende formas terapéuticas de Alfa-1 antitripsina o derivados, administrables a humanos.

2. Utilización, según la reivindicación 1, en la que la Alfa-1 antitripsina es purificada a partir de plasma humano.

10 3. Utilización, según la reivindicación 1, en la que la Alfa-1 antitripsina o las moléculas que contienen una secuencia parcial de aminoácidos de la misma son producidos por tecnología sintética, transgénica o recombinante.

4. Utilización, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende la utilización de plasma u otras formas terapéuticas que contienen suficiente Alfa-1 antitripsina para alcanzar una dosis igual o mayor a 6 mg de Alfa-1 antitripsina por kg de peso corporal.

15 5. Utilización, según la reivindicación 4, que comprende la utilización de plasma u otras formas terapéuticas que contienen suficiente Alfa-1 antitripsina para conseguir una dosis aproximadamente de 15 a 360 mg de Alfa-1 antitripsina por Kg de peso corporal.

20 6. Utilización, según la reivindicación 4, que comprende la utilización de plasma u otras formas terapéuticas que contienen suficiente Alfa-1 antitripsina para conseguir una dosis entre 25 y 60 mg de Alfa-1 antitripsina por Kg de peso corporal.

25

30

35

40

45

50

55

60

65