



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 280 429**

51 Int. Cl.:
A61K 38/48 (2006.01)
A61P 7/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01995705 .9**
86 Fecha de presentación : **20.12.2001**
87 Número de publicación de la solicitud: **1343523**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **17.09.2003**

54 Título: **Uso del factor VII de coagulación activado para tratar las hemorragias importantes inducidas por la terapia trombolítica.**

30 Prioridad: **21.12.2000 EP 00128252**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.09.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.09.2007

73 Titular/es:
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.
55216 Ingelheim am Rhein, DE

72 Inventor/es: **Skamira, Cord;**
Stassen, Jean, Marie;
Heusel, Gerhard y
Wienen, Wolfgang

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

Uso del factor VII de coagulación activado para tratar las hemorragias importantes inducidas por la terapia trombolítica.

Antecedentes del invento

El sistema hemostático, que incluye plaquetas, coagulación de la sangre y fibrinólisis, cumple un papel vital en el mantenimiento del flujo sanguíneo y en la limitación de la hemorragia por lesión vascular. Cuando se produce una lesión vascular, las plaquetas se adhieren a la pared del vaso, se agregan y forman un tapón consolidado por una red de fibrina formada al activarse la coagulación mediante la activación del factor VII, del factor X y de la protrombina. Cuando cesa la hemorragia se inicia la curación de la herida, seguida por la disolución del coágulo por el sistema fibrinolítico a través de la generación de plasmina inducida por el activador plasminógeno hístico (t-PA).

En situaciones patológicas, como las dolencias cardiovasculares, este sistema puede evadir la regulación fisiológica normal y dar lugar a una oclusión completa del vaso sanguíneo, como la observada tras la ruptura de una placa aterosclerótica. Para tratar esta obstrucción trombótica y restaurar el flujo sanguíneo se recurre ampliamente a la terapia trombolítica (Ref. 1).

La terapia trombolítica comprende un tratamiento que combina un agente antiplaquetario (por ejemplo, el ácido acetilsalicílico), un agente anticoagulante (por ejemplo, la heparina) y un agente fibrinolítico (por ejemplo, un activador plasminógeno hístico, estreptocinasa, estafilocinasa, urocinasa o un derivado de los mismos). La combinación de estos agentes, aunque muy eficaz terapéuticamente, supone un riesgo importante de inducir complicaciones hemorrágicas, entre ellas el accidente cerebrovascular hemorrágico (Refs. 2, 3). Un número significativo de pacientes sometidos a terapia trombolítica padece hemorragias intensas. Según el gran ensayo clínico más reciente en terapia trombolítica (el ensayo Assent-2 con 16949 pacientes), las tasas de hemorragia intracraneal son de un 0,93% para la tenecteplasa (un derivado del activador plasminógeno hístico (t-PA)) y un 0,94% para la alteplasa (otro derivado t-PA), y las complicaciones hemorrágicas no cerebrales representan el 26,43 para la tenecteplasa y el 28,95% para la alteplasa. La necesidad de transfusión de sangre fue del 4,25 y del 5,49%. La tasa de muertes o de accidentes cerebrovasculares no mortales a los 30 días fue del 7,11% con la tenecteplasa y del 7,04% con la alteplasa (Ref. 3), respectivamente.

En consecuencia, se necesita un medicamento que ofrezca al médico un antídoto para anular dichas hemorragias importantes inducidas por la terapia trombolítica con independencia del fármaco trombolítico utilizado.

Resumen del invento

Por tanto, el objeto del presente invento es aportar un medicamento para tratar las hemorragias importantes inducidas por la terapia trombolítica/fibrinolítica en pacientes afectados de dichas hemorragias, por ejemplo en humanos o animales.

El presente invento se basa en el descubrimiento de que este objeto puede resolverse utilizando para ello el factor VII (VIIa) de coagulación activada.

El factor VII es una glucoproteína dependiente de la vitamina K, sintetizada fisiológicamente por los hepatocitos y segregada en la sangre como molécula monocaténaria consistente en 406 residuos de aminoácido. La activación del factor VII a factor VIIa supone la hidrólisis de un solo enlace peptídico entre Arg-152 y Ile-153, que produce una molécula bicaténaria consistente en una cadena ligera de 152 residuos de aminoácido y una cadena pesada de 254 residuos de aminoácido, unidas por un solo enlace disulfúrico. En su forma activada, la proteína actúa como una serina proteasa que participa en la vía extrínseca de la cascada coagulatoria de la sangre. Tras el contacto con la tromboplastina hística (TH) en la pared vascular dañada, se forma un complejo con el factor VII que produce un factor activado VII (factor VIIa), el complejo de la TH y el factor VIIa activa el factor X a factor Xa y a su vez transforma la protrombina en trombina. La trombina desempeña un papel central en la coagulación de la sangre y la curación de la herida. En la fase inicial de la herida vascular induce la agregación de plaquetas y la formación de fibrina, seguidas de la estimulación del desarrollo celular para mejorar la reparación del vaso sanguíneo dañado (Ref. 1).

El factor recombinante VII (rFVII) se expresa en las células de riñón de crías de hámster después de la transfección con la codificación del ADN humano para el factor VII y se convierte en factor activado VII (rFVIIa) durante la purificación (Ref. 4). En su forma comercial NovoSeven® (Novo Nordisk, Bagsvaerd, Dinamarca), el factor recombinante VIIa se utiliza cada vez más para tratar hemorragias en una amplia gama de trastornos hemorrágicos, sobre todo en pacientes hemofílicos con inhibidores contra los factores VII o IX, donde otras terapias han sido ineficaces (Refs. 5-10).

Sin embargo, a pesar de la experiencia acumulada en aproximadamente 13 años con este fármaco, nunca se ha sugerido ni investigado el uso del factor VIIa para anular hemorragias importantes inducidas por terapia trombolítica.

Descripción detallada del invento

El presente invento se refiere al uso del factor coagulante activado VII (VIIa) en la fabricación de un medicamento para tratar hemorragias importantes inducidas por terapia trombolítica/fibrinolítica (con inclusión de las hemorragias intracraneales) utilizando cualquier forma de activador plasminógeno hístico natural o recombinante como la alteplasa o la reteplasa, duteplasa, saruplasa, DSPA recombinante alfa 1 (BAT PA), estreptocinasa, estafilocinasa, con inclusión de la estafilocinasa pegilada y de mutantes de la estafilocinasa con inmunogenia nula o reducida, urocinasa, urocinasa monocatenaria, agentes trombolíticos de tercera generación seleccionados de la amediplasa, tenecteplasa, monteplasa, lanoteplasa y pamiteplasa (Refs. 2, 3, 11-15, 19), o un derivado terapéuticamente aceptable de dichos productos. Este invento es especialmente útil para tratar mamíferos, incluidos los humanos.

El factor VIIa purificado humano apto para su uso en el presente invento puede aislarse de fuentes naturales o, preferiblemente, fabricarse mediante técnicas de ADN recombinante, por ejemplo como las descritas en la Ref. 20. El factor VIIa producido mediante ADN recombinante puede ser esencialmente idéntico al factor VIIa natural, como el producto NovoSeven® de Novo Nordisk.

Preferiblemente, el medicamento o compuesto farmacéutico que comprenda el factor VIIa se administrará mediante inyección intravenosa rápida o mediante infusión intravenosa intermitente o continua. Una combinación de una sola inyección intravenosa rápida seguida de una infusión intravenosa del factor VIIa también puede ser útil.

Entre los preparados farmacéuticos aptos para inyecciones o infusiones están las soluciones acuosas estériles y los polvos estériles para la preparación improvisada de soluciones estériles administrables mediante inyección o infusión. En general, las soluciones finales también contendrán sales adecuadas y otros agentes auxiliares conocidos en Medicina. Por ejemplo, una solución acuosa reconstituida del NovoSeven® producido y comercializado por Novo Nordisk comprende 3 mg/ml de cloruro sódico, 1,5 mg/ml de dihidrato de cloruro de calcio, 1,3 mg/ml de N-glicilglicina, 0,1 mg/ml de polisorbato 80 y 30 mg/ml de manitol.

La dosis del factor VIIa que deba administrarse dependerá, por ejemplo, de la edad y el estado físico del paciente, de la gravedad de las complicaciones hemorrágicas que vayan a tratarse, y de la vía seleccionada para la administración. Una persona experta puede determinar rápidamente la dosis apropiada.

Normalmente, una dosis adecuada del factor VIIa para inyecciones intravenosas rápidas será de unas 3000-6000 IU (unidades internacionales; con arreglo a la primera norma internacional sobre el factor VIIa 89/688), que corresponde aproximadamente a 60-120 µg del factor recombinante VIIa por Kg del paciente. Preferiblemente, la dosis para inyecciones intravenosas rápidas será aproximadamente de 4500-6000 IU por Kg del paciente. Dado que normalmente la semivida sistémica del factor recombinante VIIa sólo es de unas 2-3 h, es posible que se necesiten varias inyecciones intravenosas rápidas en intervalos cortos, preferiblemente en intervalos de 2-3 h y, mejor todavía, de 2 h. Cuando proceda, los intervalos iniciales podrán ampliarse a, por ejemplo, 4, 6, 8 y 12 h en el curso de tratamiento.

Cuando sea terapéuticamente apropiado, la inyección intravenosa rápida deberá administrarse antes de unos 2-5 minutos.

Un régimen de dosificación adecuado para la infusión intermitente del factor VIIa puede ser aproximadamente 4500-6000 IU por Kg del paciente cada 2-6 horas.

Una dosificación adecuada del factor VIIa para infusión continua puede ser aproximadamente 500-1500 IU/Kg/h, que corresponde a unos 10-30 µg rFVIIa/Kg/h. Cuando sea adecuado, una sola inyección intravenosa rápida de aproximadamente 4500-6000 IU por Kg del paciente podrá preceder a la infusión continua del factor VIIa. Los resultados de estudios efectuados sobre la infusión continua del factor recombinante VIIa (Refs. 17, 18) indican que el tratamiento por infusión continua del factor VIIa será eficaz con dosificaciones totales menores del fármaco, en comparación con las inyecciones intravenosas rápidas.

Dado que hasta hoy la frecuencia de los efectos secundarios en aplicaciones conocidas del factor VIIa es baja y que no se observan señales bioquímicas indicadoras de trombogénesis o coagulopatía de consumo, se espera que las hemorragias importantes relacionadas con la terapia trombolítica se anulen eficazmente por medio del factor activado VIIa sin daño aparente para el receptor.

Referencias

1. Stassen JM, Nyström A. A historical review on thrombosis and hemostasis. *Ann Plast Surgery* 1997; 39:317-329.
2. The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993 Sep 2;329(10):673-82.
3. Assent-2, Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators. *Lancet* 1999 Aug 28; 354 (9180):716-22.

4. **Thim L, Bjoern S, Christensen M, Nicolaisen EM, Lund-Hansen T, Pedersen AH, Hedner U.** Amino acid sequence and posttranslational modifications of human factor VIIa from plasma and transfected baby hamster kidney cells. *Biochemistry*. 1988; 27:7785-93.
5. **Macik BG, Hohneker J, Roberts HR, Griffin AM.** Use of recombinant activated factor VII for treatment of a retropharyngeal hemorrhage in a hemophilic patient with a high titer inhibitor. *Am J Hematol*. 1989; 32:232-4.
6. **Kenet G, Walden R, Eldad A, Martinowitz U.** Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. *Lancet* 1999; 354:1879.
7. **White B, McHale J, Ravi N, Reynolds J, Stephens R, Moriarty J, Smith OP.** Successful use of recombinant FVIIa (NovoSeven®) in the management of intractable post-surgical infra-abdominal haemorrhage. *Br J Haematol* 1999; 107:677-8.
8. **Al Douri M, Shafi T, Al Khudairi D, Al Bokhari E, Black L, Akinwale N, Osman Musa M, Al Homaidhi A, Al Fagih M, Borum Andreassen R.** Effect of the administration of recombinant activated factor VII (rFVIIa; NovoSeven®) in the management of severe uncontrolled bleeding in patients undergoing heart valve replacement surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2000 Suppl 1:S121-7.
9. **Negrier C, Lienhart A,** Overall experience with NovoSeven®. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000 Suppl 1:S19-24.
10. **Wong WY, Huang WC, Miller R, McGinty K, Whisnant JK** Clinical efficacy and recovery levels of recombinant FVIIa (NovoSeven®) in the treatment of intracranial haemorrhage in severe neonatal FVII deficiency. *Haemophilia* 2000; 6:50-4.
11. GISSI International Study Group. In-hospital mortality and clinical course of 20,891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin. *The Lancet*. 1990; 336:71-5.
12. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1997; 337:1118-2.
13. **Van de Werf F, Cannon CP, Luyten A, Houbracken K, McCabe CH, Berioli S, Bluhmki E, Sarelín H, Wang-Clow F, Fox NL, Braunwald E.** Safety assessment of single-bolus administration of TNK tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: the ASSENT-1 trial. The ASSENT-1 Investigators. *Am Heart J*. 1999; 137:786-91.
14. **Collen D, Sinnaeve P, Demarsin E, Moreau H, De Maeyer M, Jespers L, Laroche Y, Van De Werf F.** polyethylene glycol-derivatized cysteine-substitution variants of recombinant staphylokinase for single-bolus treatment of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2000; 102:1766-72.
15. **Laroche Y, Heymans S, Capaert S, De Cock F, Demarsin E, Collen D.** Recombinant staphylokinase variants with reduced antigenicity due to elimination of B-lymphocyte epitopes. *Blood*. 2000; 96:1425-32.
16. **Hedner U.** Dosing and Monitoring NovoSeven® treatment, *Haemostasis* 1996; 26 (suppl 1):102-108.
17. **Schulman S, Bech Jensen M, Varon D, Keller N, Gitel S, Horoszowski H, Heim M, Martinowitz U.** Feasibility of using recombinant factor VIIa in continuous infusion. *Thromb Haemost*. 1996 Mar; 75(3):432-6.
18. **Baudo F, Redaelli R, Caimi TM, Mostarda G, Somaini G, de Cataldo F.** The continuous infusion of recombinant activated factor VIIa (rFVIIa) in patients with factor VIII inhibitors activates the coagulation and fibrinolytic systems without clinical complications. *Thromb Res*. 2000; 99:21-4.
19. **Verstraete M.** Third-generation thrombolytic drugs. *Am J Med*. 2000; 109:52-8.

REIVINDICACIONES

1. El uso del factor coagulante activado VII (VIIa) en la fabricación de un medicamento para tratar hemorragias importantes inducidas por terapia trombolítica/fibrinolítica utilizando cualquier forma de activador plasminógeno his-
tico natural o recombinante como la alteplasa o la reteplasa, duteplasa, saruplasa, DSPA recombinante alfa 1 (BAT
PA), estreptocinasa, estafilocinasa, con inclusión de la estafilocinasa pegilada y de mutantes de la estafilocinasa con
inmunogenia nula o reducida, urocinasa, urocinasa monocatenaria, agentes trombolíticos de tercera generación se-
leccionados de la amediplasa, tenecteplasa, monteplasa, lanoteplasa y pamiteplasa, o un derivado terapéuticamente
aceptable de dichos productos.

2. El uso de la reivindicación 1 cuando las hemorragias sean intracraneales.

3. El uso de las reivindicaciones 1 o 2 cuando el medicamento sea adecuado para la administración de una cantidad
eficaz del factor VIIa mediante inyección intravenosa rápida o infusión intravenosa.

4. El uso de la reivindicación 3 cuando la cantidad eficaz del factor VIIa comprenda una o más dosis individuales
de inyecciones intravenosas rápidas de aproximadamente 3000-6000 IU, que corresponden a unos 60-120 μ g de factor
recombinante VIIa por Kg del paciente y/o una dosis de infusión intravenosa de aproximadamente 500-1500 IU, que
corresponden a unos 10-30 μ g de factor recombinante VIIa por Kg del paciente y por hora.

5. El uso de las reivindicaciones 3 o 4 cuando la cantidad eficaz del factor VIIa se administre en forma de inyec-
ciones rápidas intravenosas repetidas en intervalos aproximados de 2 horas.