

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 951 828**

51 Int. Cl.:

A61M 25/01	(2006.01)	A61K 31/10	(2006.01)
A61K 31/19	(2006.01)	A61K 31/145	(2006.01)
A61K 31/185	(2006.01)	A61K 31/155	(2006.01)
A61K 9/08	(2006.01)	A61K 31/216	(2006.01)
A61P 9/00	(2006.01)	A61K 31/661	(2006.01)
A61P 1/00	(2006.01)	A61K 31/765	(2006.01)
A61P 25/00	(2006.01)	A61K 38/17	(2006.01)
A61K 38/57	(2006.01)		
A61K 31/195	(2006.01)		
A61K 31/24	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.09.2011 E 19209258 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2023 EP 3677261**

54 Título: **Administración de inhibidores de serina proteasa al estómago**

30 Prioridad:

23.09.2010 US 38579810 P
30.08.2011 US 201161529052 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.10.2023

73 Titular/es:

LEADING BIOSCIENCES, INC. (50.0%)
5800 Armada Drive, Suite 200
Carlsbad, CA 92008, US y
THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA (50.0%)

72 Inventor/es:

SCHMID-SCHOENBEIN, GEERT;
LEE, ANDREW y
WEI, JENG

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 951 828 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

Administración de inhibidores de serina proteasa al estómago

Campo de la invención

El campo de la invención son las composiciones y las composiciones para usar en el tratamiento de conmoción

5 Antecedentes de la invención

La conmoción es una complicación potencialmente mortal en situaciones asociadas con traumatismos, incluidas quemaduras, cirugía, isquemia, sepsis y otras aplicaciones de cuidados intensivos. La conmoción es un término amplio que describe un grupo de síndromes circulatorios, todos los cuales dan como resultado una hipoxia celular general y, en última instancia, conducen a un colapso cardiovascular irreversible debido a sus efectos combinados sobre la microcirculación.

La conmoción es una respuesta sistémica multifacética a cualquiera de una serie de estímulos inductores de estrés que da como resultado la activación celular y la liberación de una serie de mediadores de respuesta que interactúan, incluidas las citocinas, los mediadores inflamatorios e inmunitarios y el óxido nítrico (NO). Durante una respuesta inmune, se generan radicales libres de oxígeno y superóxidos para matar patógenos. Sin embargo, los radicales libres de oxígeno y los superóxidos también dañan las células huésped, lo que resulta en la oxidación de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. Los mediadores de la conmoción orquestan interacciones biológicas complejas y amplificación de señales que resultan en una respuesta sistémica a un ataque localizado.

Debido a la naturaleza multifacética de los factores que inducen la conmoción, el desarrollo de tratamientos ha sido difícil. La mayoría de las terapias se han centrado en la modulación de un solo factor (p. ej., citoquinas, NO, endotoxina) para mitigar los efectos de la conmoción. Desafortunadamente, la inhibición de cualquiera de estos factores pleiotrópicos es ineficaz. Las terapias específicas de órganos pueden sustentar la vida, pero no son una opción ideal ya que a menudo sacrifican la función de órganos remotos.

Una molécula terapéutica potencial que se ha sugerido para su uso en la conmoción es la proteína bactericida/que aumenta la permeabilidad (BPI), una proteína involucrada en la respuesta inmunitaria (Ammons, patente de los Estados Unidos N° 6,017,881). La isquemia intestinal, frecuentemente asociada con conmoción, da como resultado la ruptura de la barrera de permeabilidad de la mucosa intestinal que permite la translocación de bacterias y/o endotoxinas desde el lumen intestinal al sistema vascular. Durante la conmoción, se han detectado endotoxinas en la vena porta, pero su papel en la conmoción no se ha definido claramente. La BPI es una proteína típicamente aislada de gránulos de células polimorfonucleares de mamíferos (PMN). Las PMN son células sanguíneas involucradas en la defensa del cuerpo contra los microorganismos invasores. La BPI es altamente específica para bacterias gram negativas y parece no tener efectos nocivos sobre otros patógenos o células huésped. La administración de la BPI a ratas da como resultado una disminución de los efectos fisiológicos adversos de la isquemia intestinal que pueden catalizar los otros síntomas de la conmoción. Sin embargo, la BPI solo afecta una de las vías que se activan en estado de conmoción, por lo que tiene un uso limitado. Además, la BPI actúa atacando las endotoxinas y las bacterias después de que hayan sido liberadas del intestino al torrente sanguíneo; por lo tanto, no se puede utilizar para prevenir la conmoción que se presente.

En otro enfoque, los inventores demostraron el papel de las proteasas pancreáticas en la conmoción y los efectos protectores de ciertos usos de inhibidores de proteasa como se describe en la patente de los Estados Unidos N° 6,534,283. Las enzimas pancreáticas se liberan normalmente en el intestino delgado para la digestión sin efectos adversos. Sin embargo, durante la conmoción, la barrera de permeabilidad intestinal se ve comprometida y, por lo tanto, los inventores teorizaron que se revelan los sitios susceptibles a la proteasa que no están presentes en condiciones normales, los tejidos se degradan y se liberan productos proteolíticos que son fuertes activadores de la conmoción. Una variedad de productos proteolíticos así formados puede actuar como mediadores de la conmoción y, en consecuencia, los inventores consideraron que la conmoción se trata más eficazmente previniendo la activación de la proteasa en el intestino delgado o inhibiendo o eliminando las proteasas en el intestino delgado que generan los activadores de conmoción. Con ese fin, los inventores creían que la administración de inhibidores de proteasa directamente en el intestino delgado evitaría la conmoción en ratas de acuerdo con lo determinado tanto por el tiempo de supervivencia como por el análisis molecular e histológico.

Sin embargo, aunque las observaciones experimentales parecían confirmar al menos ciertos efectos de los inhibidores de proteasa (p. ej., inhibición de la activación de neutrófilos circulantes, actividad mieloperoxidasa atenuada), los inventores solo consideraron una posible intervención profiláctica mediante la administración de inhibidores de proteasa directamente en el intestino delgado.

El documento WO 2009/045543 A1 (UNIV CALIFORNIA ET AL) describe la prevención del fallo multiorgánico y la mortalidad en la inflamación y la conmoción séptica mediante el uso de un inhibidor de la lipasa en combinación con un inhibidor de la proteasa pancreática o derivada de leucocitos. Los agentes a utilizar son individualmente o en combinación: Futano (0.1 mM); Trasylol (Aprotinina, Bayer) (1.4 mg/mL), inhibidor de serina proteasa; ciclokapron (Pfizer) (1.4 mg/mL), inhibidor de serina proteasa; Orlestat (5 a 50 mg/mL), inhibidor de la lipasa más cualquier otro

inhibidor de enzimas pancreáticas. Los agentes se administran por vía oral a través de un catéter esofágico o mediante inyección directa en el lumen del intestino durante la cirugía.

5 Por lo tanto, aunque existen varios métodos para el tratamiento o la profilaxis de la conmoción conocidos en la técnica, todavía existe la necesidad de proporcionar métodos y composiciones eficaces para el tratamiento de la conmoción y las condiciones asociadas a la conmoción.

Sumario de la invención

10 Los inventores ahora han descubierto inesperadamente que la conmoción y/o la posible falla multiorgánica debido a la conmoción pueden tratarse de manera efectiva mediante la administración de formulaciones líquidas de ácido tranexámico en dosis altas en un lugar más adelante de donde se introducen las proteasas pancreáticas en el tracto gastrointestinal. Lo más preferiblemente, la administración es directamente al estómago, por ejemplo, a través de una sonda nasogástrica bajo un protocolo eficaz para tratar la conmoción mediante tal administración sin necesidad de proporcionar cantidades significativas del inhibidor de proteasa al yeyuno y/o al íleon. Por lo tanto, la intervención en el estado de conmoción agudo o en desarrollo ahora es posible de una manera rápida, simple y efectiva.

15 En consecuencia, la presente invención proporciona una formulación líquida para administración oral o nasogástrica como se establece en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5. La invención proporciona además una formulación líquida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en la prevención o el tratamiento de la conmoción o posible fallo multiorgánico debido a la conmoción, como se establece en cualquiera de las reivindicaciones 6 a 15. La formulación líquida se administra preferiblemente bajo un protocolo eficaz para tratar la conmoción y la posible falla multiorgánica desde el lugar. Por lo tanto, debe apreciarse que el tratamiento de la conmoción puede iniciarse y mantenerse sin la administración de cantidades significativas de inhibidores de la proteasa al intestino delgado.

20 En consecuencia, generalmente se prefiere que la ubicación sea el estómago y que la administración se realice mediante una sonda nasogástrica o un catéter. Alternativamente, la administración también se puede realizar a través de una solución oral o inyección directa. Si bien generalmente se prefiere que la administración se realice usando una dosis única sin dividir por día, también se consideran adecuadas múltiples dosis divididas. Además, se prefiere adicionalmente que la administración se realice, opcionalmente en dosis diarias divididas, durante al menos dos días, lo más preferiblemente al menos siete días y lo más preferiblemente al menos diez días.

La dosis de ácido tranexámico puede ser de al menos 25 mg/kg, o al menos 50 mg/kg, o al menos 100 mg/kg. Por lo tanto, las formulaciones líquidas adecuadas pueden incluir ácido tranexámico en una concentración de entre 0.5 mM y 50 mM. Visto desde otra perspectiva, la administración puede realizarse a una dosis diaria de entre 2 g y 20 g.

30 Cuando se desee, se puede administrar una segunda formulación de inhibidor de proteasa. Dicha segunda formulación de inhibidor de proteasa puede incluir entonces un inhibidor de proteasa que sea el mismo (o diferente) inhibidor de proteasa que el de la formulación líquida de la invención. Los segundos inhibidores de la proteasa pueden ser FOY, ANGD, camostato, una antitripsina alfa-1, una serpina y/o un inhibidor de la proteasa MMP. Además, se contempla que se pueda administrar un transportador de oxígeno en una cantidad eficaz para reducir el daño a los órganos debido a la conmoción. Aunque se contemplan numerosos tipos de conmoción, las condiciones de conmoción especialmente contempladas incluyen conmoción traumática, conmoción séptica, conmoción cardiogénica y 35 conmoción hipovolémica. Por lo tanto, el diagnóstico de la condición de conmoción puede variar considerablemente. Sin embargo, generalmente se prefiere que el diagnóstico del estado de conmoción incluya la medición de la actividad de la amilasa en sangre y/o de la proteasa en sangre.

40 Varios objetivos, características, aspectos y ventajas del objetivo de la invención se harán más evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de las realizaciones preferidas, junto con las figuras de los dibujos acompañantes en las que los mismos números representan los mismos componentes.

Breve descripción de los dibujos

45 La Figura 1A (que no pertenece a la invención) es un gráfico que representa la evolución temporal del recuento de glóbulos blancos (WBC), la actividad de amilasa y lipasa antes y durante el tratamiento de un paciente humano de acuerdo con el objetivo de la invención.

La Figura 1B (que no pertenece a la invención) es una radiografía del abdomen del paciente el día 1 que muestra íleo difuso y engrosamiento de la pared intestinal.

50 La Figura 1C (que no pertenece a la invención) es una radiografía del abdomen del paciente el día 16 que muestra una mejora del íleo.

La Figura 1D (que no pertenece a la invención) es una tomografía computarizada del abdomen del paciente el día 1 sin contraste que muestra isodensidad entre el páncreas (flecha pequeña) y el hígado, lo que es inconsistente con la inflamación pancreática.

Descripción detallada

Los inventores han descubierto inesperadamente que varios inhibidores de la proteasa pueden administrarse de una manera significativamente más sencilla y a una concentración alta para tratar eficazmente un estado de conmoción agudo o en desarrollo y/o fallo multiorgánico debido a la conmoción. Preferiblemente, la administración de inhibidores de proteasa se realiza directamente en el estómago, y lo más preferiblemente a través de una sonda nasogástrica, solución oral, catéter o inyección directa en un intervalo de dosificación típicamente entre 10 y 100 mg/kg. Tal administración no solo dará como resultado un suministro rápido y simple del inhibidor de proteasa al paciente, sino que sorprendentemente también permitirá el inicio y mantenimiento del tratamiento sin la necesidad de proporcionar cantidades sustanciales al intestino delgado.

Sorprendentemente, los efectos adversos esperados de la condición de conmoción no se observaron en todos los sujetos tratados. Con base en lo anterior, los inventores por lo tanto esperan que las condiciones de conmoción puedan prevenirse, mejorarse o revertirse mediante la administración de inhibidores de proteasa en concentraciones muy altas (significativamente por encima de 10 mg/mL) mediante administración oral o administración mediante sonda NG.

Por el contrario, cabe señalar que la patente de los Estados Unidos N° 6,534,283, enseñó la administración de ciertas proteasas en dosis muy bajas directamente en el intestino. Por ejemplo, se consideró que el tratamiento profiláctico para la prevención de la conmoción durante la cirugía cardíaca requería de una a ocho horas antes de la cirugía la administración de dimetanosulfonato de 6-amidino-2-naftil p-guanidinobenzoato (ANGD) por vía oral a una dosis de 0.1 a 1.0 mg/kg/h, a un paciente en ayunas para inhibir las proteasas pancreáticas en el intestino. Antes de la cirugía, se contemplaba la administración de ANDG mediante goteo intravenoso a razón de 0.1-1.0 mg/kg/h.

De manera similar, se contempló que el lavado intestinal para la prevención de la conmoción durante la cirugía abdominal se realizara a través de un catéter que se inserta directamente en el intestino, y el intestino se enjuaga con una solución salina suplementada con glutatión y 0.5 a 5.0 mg/kg/h [p-(6-guanidinohexanoiloxi)benzoato de etilo] metanosulfonato (FOY), en dosis de 1.5 a 2.5 mg/kg/h a una velocidad de flujo de 50 a 200 mL/min durante al menos 5 minutos antes y durante los procedimientos quirúrgicos posteriores.

En otros ejemplos adicionales de la patente '283, se contempló que en la conmoción traumática, la macroglobulina alfa-2 se administra por vía intravenosa y, en el caso de que se sospeche una lesión intestinal o pancreática, los inhibidores de la proteasa se administrarán a través de una sonda esofágica directamente en el estómago a una dosis inicial de 1-10 mg/kg para la prevención de la conmoción. Asimismo, se contemplaba una combinación de profilaxis oral y lavado intestinal para la prevención de la conmoción durante la cirugía. En el presente documento, la antitripsina se administra por vía oral preferiblemente a una dosis de 0.1 a 10 mg/kg/h al paciente de una a ocho horas antes de la cirugía. Tan pronto como sea práctico después de la administración de la anestesia, se inserta un catéter endoscópicamente en el intestino, en la unión entre el estómago y el duodeno proximal. El intestino se enjuaga con una solución salina suplementada con una dosis de antitripsina/quimotripsina a una velocidad de flujo de 0.1 a 10 mg/mL/h, y luego durante todo el procedimiento quirúrgico a una velocidad de flujo de 0.02 a 0.5 litros/min.

Los inventores han descubierto ahora que las dosificaciones contempladas anteriormente son, en la mayoría de las circunstancias, insuficientes para el tratamiento de la conmoción aguda y/o en desarrollo. Por el contrario, y especialmente cuando la administración rápida del inhibidor de la proteasa se realiza a través de una sonda nasogástrica (NG) en el estómago a altas dosis, ahora es posible un tratamiento rápido de la conmoción aguda y/o en desarrollo.

Por ejemplo, pero no contemplado en la invención, como se informó en un estudio de caso del Hospital General de Cheng-Hsin (que fue aprobado por el Comité de Ética Humana y con el consentimiento por escrito del paciente), un paciente de trasplante de corazón de 58 años fue seguido regularmente en la clínica con terapia de ciclosporina, micofenolato y prednisolona durante cuatro años. El nivel de ciclosporina se mantuvo alrededor de 150 ~ 200 mg/dL sin evidencia de rechazo o infección durante este período de seguimiento. Antes del ingreso, el paciente tuvo un accidente de motocicleta y un traumatismo perineal. La herida fue autogestionada por el paciente y se deterioró a la semana. Fue hospitalizado e inmediatamente ingresado en la unidad de cuidados intensivos. En el momento de la presentación, la presión arterial era de 80/40 mm de Hg a pesar del manejo agresivo de líquidos con 2 litros de líquido cristalino y coloidal durante 5 horas y terapia vasopresora con dopamina 5 kg/kg/min. Se realizó desbridamiento quirúrgico emergente sobre el perineo pero la condición clínica no mejoró. Fue intubado y recibió antibióticos de amplio espectro, incluyendo teicomicina, meropenem y caspofungina. La química sanguínea de los valores de amilasa y lipasa siguió aumentando, como puede verse fácilmente en la Figura 1A (las unidades de medida son: Amilasa: UI/mL; Lipasa: i.v./mL; WBC: x 10⁶/μL), y una radiografía de abdomen mostró intestino delgado dilatado con ileo como se ve en la Figura 1B. Al mismo tiempo, una tomografía computarizada de abdomen no mostró edema y acumulación de líquido sobre el área pancreática como se puede ver en la figura 1D. El diagnóstico fue gangrena de Fournier complicada con conmoción séptica y fallo multiorgánico. Debido a la persistencia de la conmoción séptica y al empeoramiento de los marcadores sépticos, el paciente recibió además una colectomía de derivación y nutrición parenteral total intravenosa. Además, el paciente también recibió un segundo desbridamiento amplio. El cultivo de la herida fue positivo con *Pseudomonas aeruginosa* y *Bacteroides thetaiotaomicron* resistentes a múltiples medicamentos.

Se administró gabexato mesilato intravenoso para conmoción séptica grave y valores elevados de amilasa y lipasa (como marcadores de la presencia de enzimas pancreáticas) a una dosis de 3000 mg/día. Al mismo tiempo, el paciente

suspendió toda la alimentación enteral y se administró nutrición parenteral total con un balance de líquidos positivo de más de 1 litro por día. Pero estas terapias no redujeron los valores de amilasa y lipasa en plasma durante las siguientes 12 horas y, en cambio, ambos valores siguieron aumentando.

5 Luego se cambió el tratamiento a infusión enteral de gabexato mesilato mediante alimentación continua en el estómago a través de una sonda nasogástrica a una dosis de 3000 mg/día en 2000 mL de solución salina normal. En un período de dos días, la presión arterial se estabilizó con una dosis mínima de dopamina, el nivel de glucosa pudo controlarse con una dosis reducida de insulina subcutánea y el nivel de conciencia del paciente aumentó. Al tercer día, se redujo la dosis de gabexato mesilato a 300 mg/día en un volumen líquido de 2000 mL y se mantuvo a este nivel durante 10 días antes del alta del paciente de la unidad de cuidados intensivos. El recuento de amilasa, lipasa y glóbulos blancos (WBC) se redujo a valores de control (véase la Figura 1A) y la radiografía del abdomen mostró una mejora del íleo como se puede observar en la Figura 1C. Tres días después del tratamiento con gabexato mesilato enteral fue extubado. El día 13 se restableció la medicación inmunosupresora con dosis reducidas respecto al tiempo previo al ingreso y fue dado de alta de planta al mes de ingreso. Cinco meses después del alta en el momento de redactar este informe, el paciente estaba vivo.

15 Por lo tanto, debe apreciarse que una condición de conmoción en desarrollo e incluso aguda en un mamífero (y especialmente en un ser humano) puede tratarse tras el diagnóstico del mamífero/humano con la condición de conmoción mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de proteasa en una formulación líquida a una dosis de al menos 20 mg/kg (p. ej., 400 mg en 2 litros de líquido en el estómago de un adulto promedio durante un período de 24 horas), en el que la formulación líquida se administra en un lugar del tracto gastrointestinal, donde la ubicación está más adelante de otra ubicación en la que se liberan proteasas pancreáticas en el tracto gastrointestinal, y donde la formulación líquida se administra bajo un protocolo efectivo para tratar la 20 conmoción y la posible falla multiorgánica desde la ubicación. Si bien no se excluye que al menos parte del efecto terapéutico se derive del paso de la formulación líquida al intestino delgado y a través del mismo, se observa que el tratamiento de acuerdo con la invención no requiere la administración de la formulación líquida al intestino delgado, lo que facilita notablemente el tratamiento y aumenta la rapidez. En consecuencia, cabe señalar que la formulación líquida de la invención puede administrarse directamente en el estómago a través de una sonda nasogástrica, un catéter, una inyección directa o incluso a través de una bebida cuando el estado del paciente lo permita.

25 Los inventores contemplan la formulación líquida de ácido tranexámico como se establece en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la prevención o el tratamiento de la conmoción y/o posible falla multiorgánica debido a la 30 conmoción, donde el inhibidor de la proteasa se formula en una formulación líquida para permitir la administración al menos una vez al día en el estómago del mamífero a una dosis de al menos 20 mg/kg y en una cantidad que proporciona al menos 2 g del inhibidor de proteasa al día. Los inventores también contemplan el uso de ácido tranexámico en el tratamiento de la conmoción agudo o en desarrollo y/o fallo multiorgánico debido a la conmoción en un mamífero, en el que el inhibidor de la proteasa se formula en una solución líquida para permitir la administración 35 en el estómago a una dosis de al menos 20 mg/kg y en una cantidad que proporcione al menos 2 g del inhibidor de proteasa al día.

40 Con respecto a la determinación de que un paciente está desarrollando un estado de conmoción y/o tiene una conmoción aguda, debe tenerse en cuenta que el estado de conmoción y/o el fallo orgánico pueden deberse a una variedad de causas. Por ejemplo, las condiciones especialmente contempladas incluyen conmoción traumática, séptica o cardiogénica, conmoción debida a complicaciones quirúrgicas o conmoción debida a complicaciones del tratamiento con radiación y/o quimioterapia, perforación de órganos, quilotórax, pretratamiento para cirugía (por ejemplo, reconstrucción aórtica), infecciones bacterianas graves (p. ej., gangrena de Fournier y otras cSSTI, infecciones relacionadas con neumonía, sepsis y/o bacteriemia, infecciones comunitarias, asociadas a la atención de la salud y/o adquiridas en el hospital) y daños por ventiladores mecánicos o diálisis.

45 En consecuencia, la forma de diagnosticar puede variar considerablemente, y generalmente se contempla que todas las formas de diagnóstico conocidas se consideran adecuadas en el presente documento e incluyen la medición de la actividad enzimática en varios fluidos biológicos, y especialmente en plasma arterial o venoso, líquido de lavado peritoneal o torácico, y/o líquido linfático. Entre otros marcadores bioquímicos adecuados, las actividades enzimáticas especialmente preferidas son las de amilasa, tripsina, quimotripsina, calicreína, elastasa, MMP, lipasa y otras enzimas digestivas y mediadores que entran en el sistema circulatorio como resultado de una conmoción aguda o en desarrollo. Alternativamente, o adicionalmente, la condición de conmoción aguda o en desarrollo también puede determinarse mediante la medición y/o identificación de varios compuestos volátiles como se describe en el documento WO2010/087874.

50 Los inventores observaron en varios modelos animales que el tratamiento de conmoción usando inhibidores de proteasa para bloquear las enzimas digestivas requiere para al menos algunos inhibidores de proteasa una dosificación eficaz mínima que está sustancialmente por encima de la dosificación contemplada en la patente '283. Por ejemplo, usando ácido tranexámico en ratas, la dosis mínima efectiva fue de 100 mg/kg (127 mM en la solución enteral con 17 mL para una rata de 350 g). En el presente documento, se administró ácido tranexámico a ratas en 18 cc de líquido. La concentración equivalente en 2 litros (considerada adecuada como dosis humana) es de 3.2 gramos. 55 La dosis máxima probada en ratas fue de 1125 mg/kg, que equivale a 36 gramos para una dosis humana en 2 litros de líquido para administrar en el lumen del estómago o del intestino. 60

En consecuencia, generalmente se prefiere que en humanos, la administración se realice como una dosis única/día (p. ej., pero no contemplada en la invención, de 2 a 4 gramos de Foy en una solución de 1 a 2 litros con GoLyTely (PEG) o solución salina) durante múltiples días (hasta 14) administrados por sonda NG, que ha demostrado ser muy eficaz.

5 Por lo tanto, debe apreciarse que los inventores contemplan la administración de ácido tranexámico así como más inhibidores de proteasa, y especialmente un inhibidor de proteasa de serina para el tratamiento de la conmoción aguda o en desarrollo (p. ej., séptica, cardiogénica, traumática) donde el inhibidor de proteasa se administra en un transportador acuoso farmacéuticamente aceptable (p. ej., solución salina, solución isotónica de PEG, etc.) en una dosis de al menos 20 mg/kg, al menos 30 mg/kg, al menos 40 mg/kg, al menos 50 mg/kg, al menos 60 mg/kg, al menos 70 mg/kg, al menos 80 mg/kg, al menos 90 mg/kg, al menos 100 mg/kg e incluso más. Como se usa en el presente documento, la expresión "mg/kg" se refiere a miligramos del inhibidor de proteasa (u otro compuesto activo) en la composición administrada por kilogramo de peso corporal del paciente. Por lo tanto, la cantidad enumerada es específica de la formulación tal como se administra, en lugar de una cantidad absorbida o biodisponible del inhibidor (u otro compuesto) en el paciente. Alternativa, o adicionalmente, la administración de inhibidores de proteasa adecuados también se contempla como una medida profiláctica eficaz y la administración en tal caso sería preferiblemente oral a una dosis de al menos 20 mg/kg, más preferiblemente al menos 30 mg/kg, incluso más preferiblemente al menos 50 mg/kg, y lo más preferiblemente al menos 100 mg/kg. Por lo tanto, la administración puede estar en un intervalo de dosificación de entre 20 - 40 mg/kg, más preferiblemente entre 40 - 60 mg/kg, incluso más preferiblemente entre 60 - 80 mg/kg y lo más preferiblemente entre 80 - 100 mg/kg. Dependiendo del tipo específico de inhibidor de proteasa, la concentración será, por lo tanto, preferiblemente entre 0.5 mM y 50 mM si se administra por vía enteral o peritoneal. Cuando se proporcionen inhibidores de proteasa (adicionales) por vía IV, los intervalos de dosificación adecuados estarán normalmente entre 5 y 500 mg/kg. Visto desde otra perspectiva, la dosis total de inhibidores de proteasa administrada por día será preferiblemente de al menos 1 g, más típicamente de al menos 2 g, al menos 4 g e incluso tan alta como 10 g, tan alta como 20 g y, en algunos casos, incluso más alta. La dosis total pediátrica será correspondientemente más baja.

Dependiendo de la gravedad del traumatismo, generalmente se contempla que las dosis más altas son más preferidas para afecciones con traumatismos más graves. Por ejemplo, se contempla que el tratamiento de conmoción hipovolémica requerirá dosis más altas que la conmoción séptica (por ejemplo, al menos 50-100 mg/kg frente a 20-50 mg/kg). Además, generalmente se prefiere que la administración sea una sola administración en un volumen compatible con la administración gástrica. Por ejemplo, el volumen total de formulación líquida puede ser igual o inferior a 2 litros. En aspectos alternativos, los volúmenes de administración adecuados incluyen igual o menos de 1 litro, igual o menos de 0.5 litros e igual o menos de 0.25 litros. Alternativamente, también se pueden usar volúmenes más altos, especialmente cuando la administración es durante un período prolongado o continuo.

Con respecto a los programas de administración adecuados, cabe señalar que las formulaciones líquidas se pueden proporcionar al paciente en una sola dosis o en múltiples dosis al día y, en algunos casos, incluso de forma continua. Además, generalmente se prefiere que las dosis diarias se administren durante un período de varios días, más típicamente entre 2 y 21 días. Sin embargo, generalmente se prefiere que la administración continúe durante al menos 3 días, y más típicamente al menos 7-10 días. Por lo tanto, los programas adecuados incluyen la administración de compuestos y composiciones contemplados una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día o incluso más (o continuamente) durante al menos dos días, durante un período de entre tres y siete días, o durante un período de entre 8 días a 14 días, e incluso más (por ejemplo, hasta tres semanas, cuatro semanas, etc.). Aún más, cabe señalar que, además de la administración directa al estómago, se pueden emplear varias vías parenterales (p. ej., inyección intravenosa y/o inyección o lavado intraperitoneal).

Con respecto al inhibidor de proteasa distinto del ácido tranexámico al que se hace referencia en el presente documento, debe apreciarse que todos los inhibidores de proteasa conocidos y farmacéuticamente aceptables se consideran adecuados para su uso en el presente documento con la invención en cualquier combinación razonable. Los inhibidores de proteasa especialmente adecuados incluyen compuestos sintéticos tales como dimetanosulfato de 6-amidino-2-naftil p-guanidinobenzoato (ANGD), monometanosulfonato de gabexato (FOY), diisopropilfluorofosfato (DFP), fluoruro de p-(amidinofenil)metanosulfonilo (APMSF) y fluoruro de 4(2-aminoetilo)benzenosulfonilo (AEBSF), Camostato (FOY-305) y varias proteínas nativas aisladas o recombinantes con actividad inhibidora de proteasa, tal como las serpinas (p. ej., SERPINAA1-A13, B1-13, C1, etc.), antitripsina alfa 1, macroglobulina alfa 2, etc. Por lo tanto, y visto desde otra perspectiva, cabe señalar que se contemplan expresamente los inhibidores de la serina proteasa. Sin embargo, también se contemplan varios otros inhibidores que tienen especificidad por proteasas que no son serina, tales como proteasas de cisteína, proteasas de treonina, proteasas de aspartato, proteasas de glutamato y/o metaloproteinasas de matriz.

Los compuestos contemplados adicionalmente con actividad inhibidora de la proteasa incluyen inhibidores de ACE, uno o más medicamentos que inhiben y/o vuelven inactivas a las enzimas digestivas y/o los mediadores resultantes (que pueden administrarse directamente en el estómago, el intestino y/o el ano), varios inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir), ciertos medicamentos para la diabetes (p. ej., Januvia, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, saxagliptina), uno o más inhibidores de DPP-IV, ulinastatina e inhibidores de MMP (sintéticos y naturales como los TIMP), y varios antibióticos, incluidos Imipenem, Merrem, Cipro, Levoquin, Trovan, Zosyn, Tygasil, Fortaz, Claforan, Rocephin, Cefotetan, Mefoxin, Unaysn, Cefobid, Ancef, Zyvox, Cubicin, antibióticos

de tipo vancomicina, etc. y sus equivalentes genéricos. Por lo tanto, también debe apreciarse que se puede administrar un segundo inhibidor de proteasa, que puede o no ser el mismo o de la misma clase, y que puede o no administrarse directamente al estómago.

5 Dependiendo del inhibidor de proteasa particular, debe apreciarse que el transportador puede variar considerablemente. Sin embargo, generalmente se prefiere que el transportador sea un transportador acuoso isotónico que preferiblemente contenga electrolitos. Además, los ingredientes adicionales pueden incluir glicoles y especialmente PEG (p. ej., polietilenglicol-3350) y codisolventes farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, los inhibidores contemplados y otros medicamentos pueden suspenderse o disolverse en polietilenglicol o solución salina. Por ejemplo, se pueden administrar directamente al estómago de 0.5 a 2 litros y, cuando se administren por vía intravenosa, gotear de 3 a 10 horas (por ejemplo, durante 8 horas).

10 Además, se contempla que se puedan administrar al paciente agentes farmacéuticamente activos adicionales, preferiblemente en dosis y protocolos ya establecidos. Por ejemplo, los agentes farmacéuticamente activos adicionales adecuados incluyen varios inhibidores de lipasa, inhibidores de amilasa, albúmina y/o proteína de unión a lípidos citotóxica, todos los cuales pueden administrarse conjuntamente con el inhibidor de proteasa o administrarse por separado.

15 Además, los inventores también han descubierto que además de usar una formulación de la invención, el uso de un transportador de oxígeno (es decir, uno o más compuestos químicos que pueden transportar y liberar oxígeno) durante el tratamiento ayudó a minimizar el daño a los órganos. Lo más preferiblemente, los transportadores de oxígeno serán aquellos que sean adecuados o se consideren adecuados como sustituto de la sangre. En consecuencia, los transportadores de oxígeno especialmente adecuados incluyen varios transportadores basados en perfluorocarbono (por ejemplo, oxygent, oxycto, PHER-02, perfortan, etc.) y transportadores basados en hemoglobina (por ejemplo, hemopure, oxyglobin, hemospan, polyheme, dextrano hemoglobina, hemotech, etc.), todos los cuales se formulan típicamente como un líquido antes de la carga de oxígeno.

20 Se cree que la administración de oxígeno directamente en el lumen del intestino minimiza el agotamiento de oxígeno, mejora la producción de ATP en la barrera mucosa y, por lo tanto, preserva la función de la barrera mucosa epitelial y mejora la reparación de la barrera después de la elevación de la permeabilidad epitelial. En consecuencia, se cree que tal suplemento de oxígeno interfiere con la ruptura de la barrera mucosa en el estómago y el intestino en condiciones de hipoxia y minimiza el escape de enzimas digestivas y, en consecuencia, la destrucción de tejido y la generación de insuficiencia multiorgánica. Por lo tanto, generalmente se contempla suministrar oxígeno a través de un transportador de oxígeno artificial en el lumen del intestino, ya sea como medida preventiva en previsión de hipoxia en el intestino, o para minimizar la hipoxia tisular como intervención aguda o crónica.

25 Por lo tanto, y visto de manera más general, un transportador de oxígeno puede usarse para el tratamiento de la conmoción aguda o en desarrollo, para reducir la falla multiorgánica y la mortalidad, para uso en cirugía en la que el flujo de sangre al intestino se reduce intencionalmente o no, y para cualquier forma de complicaciones intestinales asociadas con la hipoxia. Sorprendentemente, actualmente no existe ningún método practicado en la técnica para mantener el oxígeno en la barrera de la mucosa durante situaciones clínicas electivas (por ejemplo, cirugía que requiere la interrupción del flujo sanguíneo al intestino como reconstrucciones vasculares, resecciones de lesiones intestinales, resecciones de tumores, etc.) o clínicas no electivas (debido a traumatismos o reducciones relacionadas con enfermedades del flujo sanguíneo al intestino). Y el uso de transportadores de oxígeno puede proporcionar una solución simple para tales problemas.

30 Por ejemplo, en una aplicación típica durante la cirugía o en el tratamiento de la conmoción aguda o en desarrollo, un producto de sangre artificial capaz de transportar oxígeno (p. ej., transportador de oxígeno Perfluorodecalina (C10F₁₈), CAS 306-94-5, mezcla al 95 % de isómeros cis y trans) se satura con oxígeno utilizando métodos bien conocidos y se mantiene en un recipiente hermético antes de la cirugía o el tratamiento. La solución transportadora de oxígeno se puede administrar oralmente en el lumen del intestino, por sonda NG en el estómago o por catéter en el duodeno antes o durante la isquemia intestinal y/o conmoción. Cabe señalar que la perfluorodecalina era un ingrediente en Fluosol, un producto de sangre artificial desarrollado por Green Cross Corporation (Japón). En usos típicos conocidos, la perfluorodecalina se puede aplicar por vía tópica, para proporcionar oxígeno adicional a un lugar específico, para acelerar la cicatrización de heridas. Además, los órganos y tejidos se pueden almacenar durante períodos más prolongados en perfluorodecalina oxigenada (por ejemplo, el "método de dos capas" utiliza perfluorodecalina y una solución de la Universidad de Wisconsin para conservar los órganos antes de su trasplante).

35 Los inventores han demostrado la viabilidad de dicho enfoque en un modelo de mamífero (rata) con intestino isquémico grave en el que la administración enteral de un transportador de oxígeno sirvió para minimizar el daño intestinal al prevenir la entrada de enzimas digestivas en la pared del intestino. Más concretamente, la viabilidad se ilustró en un modelo con 30 min de isquemia con solución de perfluorodecalina (7 mL para rata de 230 g) previamente saturada durante 10 min en oxígeno. Por lo tanto, debe tenerse en cuenta que la irrigación gástrica, duodenal, yeyunal e ileal (o exposición de otro tipo) puede usarse como tratamiento independiente o complementario en humanos y otros mamíferos. Más típicamente, el volumen del transportador de oxígeno se ajustará para permitir un contacto íntimo con el transportador de oxígeno en todo el estómago, el duodeno, el yeyuno y/o el ileon.

- Más típicamente, la administración a un ser humano se realizará por vía oral, vía intubación gástrica, vía catéter en el estómago y/o intestino delgado, etc. Por lo tanto, debe apreciarse que el volumen del transportador de oxígeno por administración puede variar considerablemente. Sin embargo, generalmente se prefiere que el volumen administrado a un ser humano sea de al menos 100 mL, más típicamente de al menos 250 mL, aún más típicamente de al menos 500 mL y lo más típicamente de al menos 1000 mL. La administración se puede realizar como una administración de dosis única, o en dosis múltiples, o incluso de forma continua, y se puede realizar solo una vez o durante varios días. Además, debe apreciarse que la administración del transportador de oxígeno se puede realizar junto con la administración del inhibidor de proteasa, en un programa alterno con la administración del inhibidor de proteasa, o por separado de la administración del inhibidor de proteasa.
- 10 Cuando la coadministración tiene lugar con una formulación de ácido tranexámico de la invención, el ácido tranexámico puede disolverse o dispersarse en el transportador de oxígeno. Por lo tanto, se contempla una solución transportadora de oxígeno que incluirá un inhibidor de proteasa a una concentración de entre 0.5 y 50 mM (o incluso superior). Visto desde un ángulo diferente, se puede formular una solución transportadora de oxígeno para permitir la administración de ácido tranexámico en una dosis de al menos 20 mg/kg, al menos 30 mg/kg, al menos 40 mg/kg, al menos 50 mg/kg, al menos 60 mg/kg, al menos 70 mg/kg, al menos 80 mg/kg, al menos 90 mg/kg, al menos 100 mg/kg, e incluso más.
- 15 Por lo tanto, la administración puede estar en un intervalo de dosificación de entre 20 - 40 mg/kg, más preferiblemente entre 40 - 60 mg/kg, incluso más preferiblemente entre 60 - 80 mg/kg y lo más preferiblemente entre 80 - 100 mg/kg. Visto desde otra perspectiva, la dosis total de inhibidores de proteasa en el transportador de oxígeno administrado por día será preferiblemente de al menos 1 g, más típicamente de al menos 2 g, al menos 4 g e incluso tan alta como 10 g, tan alta como 20 g, y en algunos casos incluso más alta. La dosis total pediátrica será correspondientemente más baja. Asimismo, las mezclas de un transportador acuoso con el inhibidor de proteasa y el transportador de oxígeno también se contemplan expresamente en el presente documento.
- 20 Los términos "comprende" y "que comprende" en este documento deben interpretarse como una referencia a elementos, componentes o etapas de manera no exclusiva, lo que indica que los elementos, componentes o etapas a los que se hace referencia pueden estar presentes, utilizarse o combinarse con otros elementos, componentes o etapas que no estén expresamente referenciados. Cuando las reivindicaciones de la memoria descriptiva se refieran a al menos uno de algo seleccionado del grupo que consta de A, B, C... y N, el texto debe interpretarse como que requiere solo un elemento del grupo, no A más N o B. más N, etc.
- 25

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación líquida para administración oral o nasogástrica a un paciente humano en un lugar del tracto gastrointestinal (GI) más adelante de donde se introducen las proteasas pancreáticas en el tracto GI, comprendiendo la formulación polietilenglicol, una dosis terapéuticamente eficaz de al menos 2 gramos de ácido tranexámico y un transportador acuoso farmacéuticamente aceptable.
2. Una formulación líquida de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el transportador es un transportador isotónico; preferiblemente que comprende electrolitos.
- 10 3. La formulación líquida de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que la dosis terapéuticamente eficaz de ácido tranexámico es de al menos 4 gramos; preferiblemente la dosis está en el intervalo de 4 gramos a 10 gramos.
4. La formulación líquida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el polietilenglicol es PEG-3350.
5. La formulación líquida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene un volumen de al menos 250 mL; preferiblemente un volumen en el intervalo de 250 mL a 1000 mL.
- 15 6. Una formulación líquida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 como dosificación para uso en la prevención o el tratamiento de la conmoción o posible fallo multiorgánico debido a la conmoción.
7. Una formulación líquida para el uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la conmoción es una conmoción traumática, una conmoción séptica, una conmoción cardiogénica o una conmoción hipovolémica.
- 20 8. Una formulación líquida para el uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la conmoción es causada por (i) una intervención quirúrgica, (ii) complicaciones del tratamiento con radiación, (iii) complicaciones del tratamiento con quimioterapia, (iv) perforación de órganos, (v) quilotórax, (vi) una infección bacteriana, (vii) daño de un ventilador mecánico, o (viii) diálisis.
9. Una formulación líquida para el uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la conmoción es causada por una intervención quirúrgica.
- 25 10. Una formulación líquida para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en la que la dosificación es de al menos 40 mg/kg.
11. Una formulación líquida para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en la que la dosificación es de al menos 50 mg/kg.
- 30 12. Una formulación líquida para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en la que la dosificación es de 40 a 60 mg/kg.
13. Una formulación líquida para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en la que la dosificación es de al menos 100 mg/kg.
14. Una formulación líquida para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en la que la dosificación se administra diariamente.
- 35 15. Una formulación líquida para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, en la que la dosificación se administra como una dosis entera.

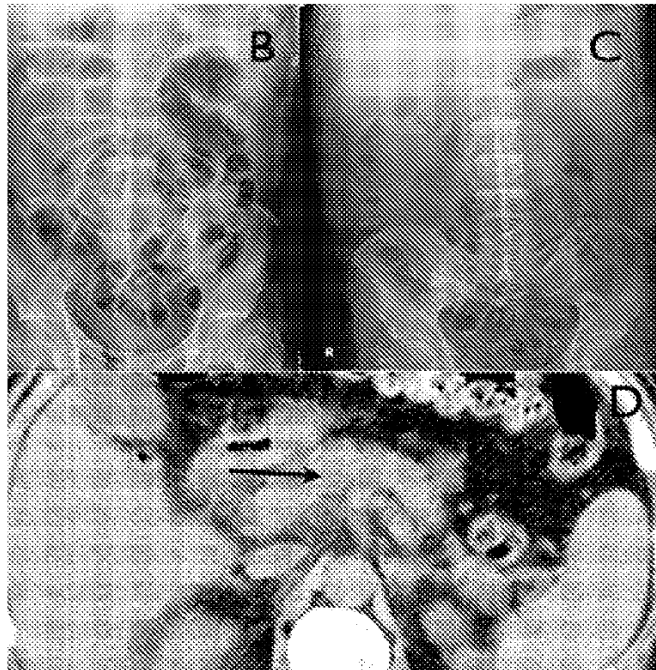
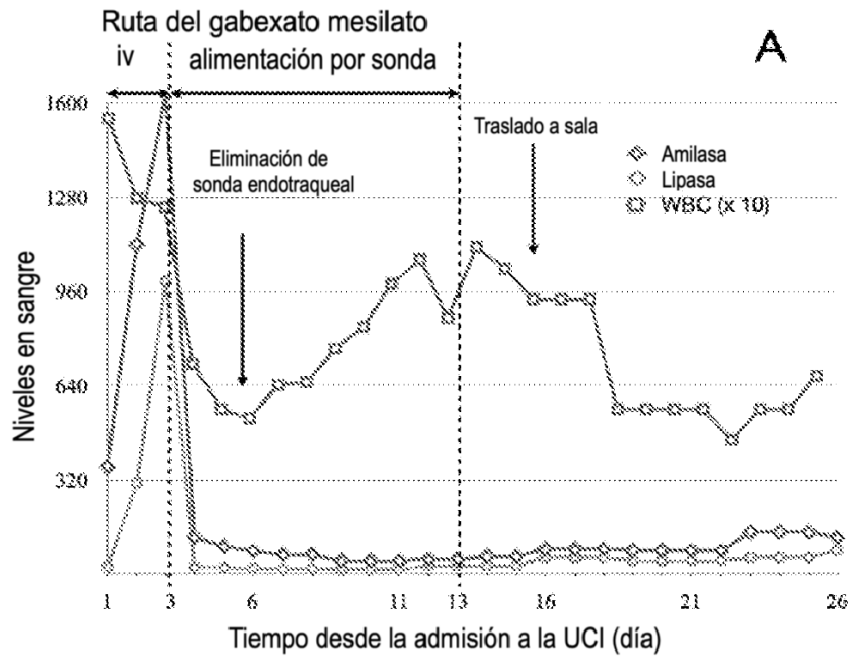


Figura 1