



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 288 524**

51 Int. Cl.:  
**A61K 38/36** (2006.01)  
**A61P 7/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01993470 .2**  
86 Fecha de presentación : **08.11.2001**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1351706**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **15.10.2003**

54 Título: **Factor XIII en combinación con factor IX para tratar la hemofilia B.**

30 Prioridad: **10.11.2000 US 247362 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.01.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.01.2008**

73 Titular/es: **ZymoGenetics, Inc.**  
**1201 Eastlake Avenue East**  
**Seattle, Washington 98102, US**

72 Inventor/es: **Ohrstrom, Jan;**  
**Rose, Lynn, M. y**  
**Bishop, Paul, D.**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Factor XIII en combinación con factor IX para tratar la hemofilia B.

5 La hemofilia B es un trastorno hereditario de la coagulación de la sangre, que se distingue por una tendencia permanente a sufrir hemorragias debido a un defecto del mecanismo de la coagulación sanguínea. La hemofilia B está causada por una deficiencia del factor IX. El factor IX es una proenzima de cadena única y 55.000 Da que se convierte en una proteasa activa (factor IXa) por medio del factor XIa o del complejo tisular de factor VIIa. A continuación, el factor IXa activa el factor X junto con el factor VIII activado. La hemofilia B se produce en 1 de 30.000 varones nacidos. Dado que la enfermedad exhibe una herencia recesiva ligada a X, las mujeres resultan afectadas en muy raras ocasiones.

15 La hemorragia hemofílica se produce horas o días después de una lesión, puede afectar a cualquier órgano y, si permanece sin tratar, puede continuar durante días o semanas. Como consecuencia, se puede producir una acumulación de grandes cantidades de sangre parcialmente coagulada, que presiona sobre los tejidos normales adyacentes, pudiendo causar necrosis muscular, congestión venosa, o lesiones isquémicas de los nervios.

La hemofilia B se trata con la administración al paciente de factor IX recombinante o derivado del plasma.

20 Sin embargo, hay ocasiones en las que tratar a estos pacientes con factor IX produce resultados claramente insatisfactorios, y la hemorragia continúa.

El documento WO-A-0185198 describe una composición farmacéutica que comprende factor VIIa y factor XIII.

25 La publicación *Lancet*, 355 (9215), páginas 1627-1632, describe el uso de concentrados de factor IX derivados del plasma para tratar la hemofilia B.

La publicación *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* (1996), Vol. 22(5), páginas 427-436, describe la aparición natural de factor XIII en plasma.

30 La publicación *Merck Manual of Diagnosis and Therapy*, 17ª edición, página 88, describe el uso de factor antihe-mofílico crioprecipitado (que comprende factor XIII) para tratar la hemofilia.

35 El documento WO-A-8901512 describe el tratamiento de la hemofilia con el uso de una enzima derivada de una esponja marina, que tiene una actividad similar a la del factor XIII.

Existe, por lo tanto, la necesidad de desarrollar terapias adicionales para tratar la hemofilia B.

40 La presente invención satisface estas necesidades, proporcionando el uso de factor XIII recombinante para fabricar un medicamento destinado a tratar la hemofilia B, el cual se administra a un individuo junto con factor IX.

La hemofilia B es heterogénea tanto en su gravedad clínica como en la patogenia molecular. La gravedad clínica está escasamente correlacionada con el nivel de actividad del factor IX. En la hemofilia B grave, el paciente tendrá menos de 1% de factor IX normal en el plasma (aproximadamente 0,1 U/ml de plasma). Cuando se determina la existencia de un trastorno hemorrágico, el médico debe establecer la causa de ese trastorno. Con fines diagnósticos, el sistema hemostático está dividido en dos partes: los factores de coagulación plasmáticos, y las plaquetas. Con la excepción del déficit del factor XIII, cada uno de los defectos conocidos de las proteínas de coagulación prolonga el tiempo de protrombina (PT, en sus sigas en inglés), o el tiempo de tromboplastina parcial (PTT, en sus siglas en inglés), o estos dos ensayos de análisis de laboratorio. El ensayo de PT se lleva a cabo mediante la adición de una preparación bruta de factor tisular (con frecuencia, un extracto de cerebro) a plasma anticoagulado con citrato, recalcificación del plasma, y determinación del tiempo de coagulación. El ensayo de PTT se efectúa por la adición de un agente activador de superficie, tal como caolín, sílice o ácido eláico, y fosfolípido a plasma anticoagulado con citrato. Tras la incubación durante un período suficiente de tiempo para proporcionar la activación óptima de los factores de contacto, se recalifica el plasma, y se determina el tiempo de coagulación. El nombre del ensayo de PTT procede de los reactivos de fosfolípidos derivados originalmente de un extracto de tromboplastina completa, enriquecida con lípidos, de donde proviene la expresión tromboplastina parcial. El ensayo de PTT depende de factores de las vías tanto intrínseca como común. El PTT puede estar prolongado debido a un déficit de uno o múltiples de estos factores, o por la presencia de inhibidores que afectan su función. Aunque normalmente se afirma que se requieren descensos de los niveles de factor de aproximadamente 30% con respecto a los valores normales para prolongar el PTT, en la práctica la variabilidad es considerable en cuanto a la sensibilidad de los diferentes reactivos de PTT disponibles en el comercio frente a los diversos factores. De hecho, los niveles pueden variar desde 25% a 40%. Véase Miale JB: *Laboratory Medicine-Hematology*, 6ª ed. (CV Mosby, St. Louis, MS, 1982). Si PT y PTT son anormales, se llevan a cabo, entonces, ensayos cuantitativos de proteínas de coagulación específicas, usando los ensayos de PT o PTT y plasma de individuos con déficit congénito como sustrato. El efecto corrector de la variación de concentración del plasma del paciente se mide y se expresa como porcentaje del patrón de plasma normal combinado. El intervalo para la mayoría de los factores de coagulación es de 50 a 150% de este valor medio, y en la mayoría de los individuos, el nivel mínimo de los factores necesario para una hemostasia adecuada es de 25%.

*Dosificación en la Terapia de Sustitución de Factor IX*

Una unidad de factor IX se define como la cantidad de actividad de factor IX presente en 1 ml de plasma sanguíneo humano normal combinado, y es equivalente a una actividad de 100%. La dosis de factor IX necesaria para alcanzar un nivel deseado de actividad se puede calcular sobre la base del volumen de plasma del paciente, y el conocimiento de la cinética del factor IX.

El volumen de plasma se puede estimar como 5% del peso corporal, o 50 ml/kg de peso corporal. De esta forma, el volumen de plasma en un paciente de 70 kg es aproximadamente 3.500 ml. Por definición, para que un paciente como éste tenga una actividad de factor IX de 100%, debe haber presente 1 U/ml de plasma, o un total de 3.500 U de factor IX en este volumen de plasma. Si existe una hemofilia B grave, se puede suponer que la actividad inicial del factor IX es cero. De este modo, para obtener una actividad de 100%, se deben administrar por lo menos 3.500 U de factor IX. Sin embargo, debido a su rápida redistribución en el espacio extravascular y a la adsorción sobre las células endoteliales de las paredes vasculares, sólo alrededor de 50% del factor IX infundido se mantiene en circulación después de un breve espacio de tiempo. Por consiguiente, para obtener una actividad de 100%, la dosis inicial deberá ser de aproximadamente 7.000 U de factor IX. Con el fin de generalizar para pacientes de cualquier tamaño, con cualquier nivel inicial de factor IX, y con cualquier nivel diana deseado, la infusión de 1 U/kg de peso corporal de factor IX elevará el nivel de factor IX en aproximadamente 1%. Por ejemplo, en un paciente de 50 kg con un nivel inicial de factor IX de 15%, una dosis de 1.750 U incrementaría la actividad hasta el objetivo de 50%.

Después de su rápida redistribución inicial, el factor IX exhibe una semivida de segunda fase de aproximadamente 18-24 horas. Debido a que la variabilidad de esta medición es importante, resulta más apropiado determinarla en cada paciente individual para obtener una dosificación adecuada. Basándose en estos datos, cabría esperar que el nivel de factor IX en un paciente, en el que la actividad se ha incrementado hasta 100%, se redujera a 50% en aproximadamente 24 horas después de la infusión de la dosis inicial. Un segundo bolo, equivalente a la mitad de la cantidad administrada en la primera ocasión, elevaría entonces el nivel desde 50% a 100%. El factor IX se administra habitualmente en forma de bolos cada 12-24 horas. Para el factor IX recombinante BENEFIX<sup>®</sup>, Genetics Institute, Cambridge, MA, el número de Unidades Internacionales (UI) de factor IX que se debe administrar ha de ser el porcentaje de incremento deseado de factor IX multiplicado por 1,2 UI/kg de peso corporal.

Una serie de compañías fabrican factor IX en formulaciones tanto recombinantes como derivadas del plasma. Entre ellas, se encuentran las siguientes: BENEFIX<sup>®</sup> (producto recombinante fabricado por Genetics Institute, Cambridge, MA), MONONINE<sup>®</sup> Concentrado (Centeno, King of Prussia, PA), ALPHANINE<sup>®</sup> SD (Alpha Therapeutic Corp., Los Ángeles, CA), BEBULINE VH IMMUNO<sup>®</sup> (Immuno, Rochester, MI), KONYNE 80<sup>®</sup> (Bayer Corporation, Biological, West Haven, CT), PROPLEX T<sup>®</sup> (Baxter Healthcare, Glendale, CA), y PROFILNINE SD<sup>®</sup> (Alpha Corporation).

*Tratamiento de la Hemofilia B con Factor IX y Factor XIII*

El método de la presente invención mejora, en relación con el tratamiento anteriormente descrito de la hemofilia B, mediante la administración de factor XIII junto con factor IX. El factor XIII se puede administrar en cualquier momento, solo o simultáneamente con factor IX, ya sea para detener una hemorragia o como profilaxis.

El factor XIII, conocido también como factor estabilizador de fibrina, circula en plasma en una concentración de 10-20 mg/ml. La proteína está presente en el plasma en forma de tetrámero compuesto por dos subunidades A y dos subunidades B. Cada subunidad tiene un peso molecular de 85.000 Da, y la proteína completa tiene un peso molecular de aproximadamente 330.000 Da. El factor XIII cataliza el entrecruzamiento entre los grupos  $\gamma$ -glutamyl y  $\epsilon$ -lisil de diferentes hebras de fibrina. La actividad catalítica del factor XIII reside en las subunidades A. Las subunidades B actúan como portadoras de las subunidades A en el factor XIII plasmático. De acuerdo con el procedimiento descrito en la Patente Europea N° 0 268 772 B1 es posible producir factor XIII recombinante. Véase también la Patente de EE.UU. N° 6.084.074. El nivel de factor XIII en plasma se puede elevar también administrando un concentrado de factor XIII derivado de la placenta humana, denominado FIBROGAMMIN<sup>®</sup> (Aventis Corp.), o mediante la administración de factor XIII recombinante.

Resulta posible formular una composición farmacéutica que comprende factor XIII, de acuerdo con métodos conocidos para preparar composiciones farmacéuticamente útiles, en los que las proteínas terapéuticas se combinan en una mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Se afirma que una composición es un "vehículo farmacéuticamente aceptable" si el paciente receptor tolera su administración. Una composición farmacéutica adecuada de factor XIII contendrá EDTA 1 M, glicina 10 mM, 2% de sacarosa en agua. Una formulación alternativa será una composición de factor XIII que contiene histidina 20 mM, sacarosa al 3% en peso/volumen y polisorbato al 0,01% en peso/volumen, a pH 8. La concentración de factor XIII será, preferentemente, de 1-10 mg/ml y más preferentemente de aproximadamente 5 mg/ml.

Los expertos en la técnica conocen otros vehículos adecuados. Véase, por ejemplo, Gennaro (comp.), *Remington's Pharmaceutical Science*, 19ª edición (Mack Publishing Company 1995).

*Administración de Factor XIII*

El factor XIII se puede administrar por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea para tratar la hemofilia B. Cuando se administran proteínas terapéuticas por inyección, la administración se puede llevar a cabo en forma de infusión continua o mediante bolos únicos o múltiples. Los niveles de factor XIII en el individuo se pueden determinar por ensayos bien conocidos en la técnica tales como el ensayo BERICHROM® F XIII (Dade Behring Marburgh GmbH, Marburgo, Alemania). El adulto normal tiene una media de 45 ml de plasma por kg de peso corporal. Cada litro de sangre contiene 1000 unidades (U) de factor XIII. La cantidad de factor XIII administrada debe ser suficiente para restablecer el nivel plasmático de factor XIII de un individuo en 100% de plasma normal, o ligeramente, es decir, 1-5% por encima del nivel normal. Una dosis de 0,45 U/kg elevaría el nivel de factor XIII en aproximadamente 1%, en comparación con el valor normal. Una unidad de factor XIII representa aproximadamente 10  $\mu$ g de factor XIII recombinante, que contiene solamente subunidades A dimerizadas. De esta forma, para incrementar el nivel de factor XIII en 1%, es necesario administrar alrededor de 4,5  $\mu$ g de la subunidad A2 por kilogramo de peso del individuo. Por lo tanto, para elevar el nivel 30% por encima de lo normal, es preciso administrar 13,5 U/kg. Para un individuo de 75 kg, esto representa aproximadamente 1.012,5 U. Algunos pacientes pueden sufrir coagulopatías consuntivas, que implican pérdidas de factor XIII. En estos casos, puede ser necesaria una dosificación mayor (por ejemplo, 1-2 U/kg-%), o dosificaciones múltiples de factor XIII (por ejemplo, 1-2 U/kg-%-día).

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**REIVINDICACIONES**

1. Uso de factor XIII recombinante para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hemofilia B,  
5 en el que el medicamento se administra a un individuo junto con factor IX.

2. Uso según la reivindicación 1, en el que el medicamento sirve para administrar factor XIII a una dosificación de  
0,45 U/kg, para elevar el nivel de factor XIII del individuo en 1%.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65