

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

76-8557BE

Aktivált VII alvadási faktor alkalmazása trombolitikus terápia által kiváltott nagy vérzések kezelésére

Allen's Cove of
Barn

Aktivált VII alvadási faktor alkalmazása trombolitikus terápia által kiváltott nagy vérzések kezelésére

A hemosztatikus rendszer, beleértve a vérlemezkéket (trombocitákat), a véralvadást és a fibrinolízist, döntő szerepet játszik a véráramlás fenntartásában és érsérüléskor a vérvesztés korlátozásában. Az ér sérülésekor a trombociták az érfalhoz tapadnak, aggregálódnak és dugót képeznek, amelyet az alvadás aktiválása révén képződött fibrinháló tart össze. Az alvadás a VII faktor, X faktor és a protrombin aktiválódása útján jön létre. A vérvesztés megszűnése után megkezdődik a sebgyógyulás, ezután a fibrinolitikus rendszer hatására feloszlik a véralvadék a szöveti plazminogén aktivátor (t-PA) által indukált plazmin képződés következtében.

Kóros eseteknél, például kardiovaszkuláris betegségek esetén, ez a rendszer kikerülhet a normál fiziológiai szabályozás alól és a véredény teljes elzáródását eredményezheti, amely egy ateroszklerotikus plakk felrepedése után figyelhető meg. A trombózis elzáródás kezelésére és a véráram újbóli megindítására, széles körben alkalmaznak trombolitikus terápiát [J. M. Stassen, Å. Nyström, Ann. Plast. Surgery, 39, 317 - 329 (1997)].

A trombolitikus terápia egy trombocita aggregációt gátló szerrel (például acetil-szalicilsavval), véralvadásgátlóval (antikoagulánssal, például heparinnal) és egy fibrinolitikus szerrel (ilyen például egy szöveti plazminogén aktivátor, sztreptokináz, staphylokináz, urokináz vagy ezek egy származéka) való kombinált kezelésből áll. Ezeknek a szerekeknek a kombinálása,

jóllehet terápiásan nagyon hatásos, azzal a komoly veszéllyel jár, hogy vérzéses komplikációkat - beleértve a vérzéses hűdést - idéz elő [N. Engl. J. Med., 329, 673 - 682 (1993); Assent-2: Lancet, 354, 716 - 722 (1999)]. A trombolitikus terápiában részesülő paciensek tekintélyes részében súlyos vérzés fordul elő. A trombolitikus terápiával foglalkozó legújabb nagy klinikai vizsgálat, azaz a 16.949 пациенst magába foglaló Assent-2 vizsgálat szerint, a koponyán belüli vérzés (intrakraniális haemorrhagia) aránya a tenecteplase [szöveti plazminogén aktivátor (t-PA) származék] adásánál 0,93% és az alteplase (szintén t-PA származék) adásánál 0,94%. A nem cerebrális vérzéses komplikációk aránya tenecteplase esetén 26,43%, illetve alteplase esetén 28,95%. Vértranszfúzió szükségessége 4,25%, illetve 5,49% volt. A halálozás vagy a nem-fatális hűdés aránya tenecteplase adása esetén 7,11%, illetve alteplase adása esetén 7,04% volt a 30. napon [Assent-2: Lancet, 354, 716 - 722 (1999)].

Igény van tehát olyan gyógyszerre, amely az orvosnak egy antidotumot bocsát rendelkezésére az ilyen trombolitikus terápia által kiváltott nagy vérzések megszüntetéséhez, a használt trombolitikus gyógyszertől függetlenül.

Ennélfogva a találmánynak az a célja, hogy gyógyszert és eljárást biztosítson trombolitikus/fibrinolitikus terápia által kiváltott nagyobb vérzések kezelésére olyan betegnél - például embereknél vagy állatoknál - ahol ilyen vérzések lépnek fel.

A találmány azon a felismerésen alapul, hogy a feladat aktív VII (VIIa) koagulációs faktor erre a célra történő alkalmazásával megoldható.

A VII faktor egy K vitamin függő glikoprotein, amelyet fiziológiásan májsejtek szintetizálnak és a vérbe 406 aminosav csoportból álló egyláncú molekulaként szekretálódik. A VII faktor VIIa-vá történő aktiválása úgy megy végbe, hogy egyetlen peptidkötés hidrolizálódik az Arg-152 és Ile-153 között, ekkor egy olyan kétláncú molekula keletkezik, amely egy 152 aminosavcsoportot tartalmazó könnyű láncból és egy 254 aminosavcsoportot tartalmazó nehéz láncból áll, amelyeket egyetlen diszulfid kötés tart össze. A protein aktivált formában úgy működik, mint egy szerin proteáz, amely a véralvadási kaszkád extrinsic reakcióútjában vesz részt. Mihelyt a sérült érfal szöveti faktorral (TF = tissue factor) érintkezik, egy VII faktort tartalmazó komplex képződik, amely aktivált VII faktort (VIIa faktort) eredményez. A TF-et és a VIIa faktort tartalmazó komplex a X faktort Xa faktorrá aktiválja, majd a protrombint trombinná. A trombin központi szerepet játszik a véralvadásban és a seb-gyógyulásban. Az ér sérülésének kezdeti fázisában megindítja a trombocita-aggregációt és a fibrin képződést. Ezt követi a sejtnövekedés stimulálása a sérült véredény reparációjának meggyorsítása végett [J. M. Stassen, Å. Nyström, Ann. Plast. Surgery, 39, 317 - 329 (1997)].

A rekombináns VII faktor (rFVII) újszülött hörcsög vesesejtekben fejeződik ki, miután a sejteket VII faktort kódoló humán DNS-sel transzfektálták. A kifejeződött VII faktort a tisztítás folyamán aktivált VII faktorrá konvertálják [L. Thim et al., Biochemistry, 27, 7785 - 7793 (1988)]. A rekombináns VIIa faktort, annak NovoSeven néven (Novo Nordisk, Baksvaerd, Dánia) értékesített formáját növekvő mértékben alkalmazzák vérzési rend-

ellenességek különböző változataiban előforduló vérzéseknél, túlnyomórészt VII vagy IX faktor elleni inhibitorokkal kezelt olyan hemofíliás pacienseknél, ahol más terápiák nem voltak hatásosak [B. G. Macik, J. Hohneker, H. R. Roberts, A. M. Griffin, Am. J. Hematol., 32, 232 - 234 (1989); G. Kenet, R. Walden, A. Eldad, U. Martinowitz, Lancet, 354, 1879 (1999); B. White, J. McHale, N. Ravi, J. Reynolds, R. Stephens, J. Moriarty, O. P. Smith, Br. J. Haematol., 107, 677 - 678 (1999); M. Al Douri, T. Shafi, D. Al Khudairi, E. Al Bokhari, L. Black, N. Akinwale, M. Osman Musa, A. Al Homaidhi, M. Al Fagih, R. Borum Andreassen, Blood Coagul. Fibrinolysis, Suppl. 1, S 121 - 127 (2000); C. Negrier, A. Lienhart, Blood Coagul. Fibrinolysis, Suppl. 1, S 19 - 24 (2000); W. Y. Wong, W. C. Huang, R. Miller, K. McGinty, J. K. Whisnant, Haemophilia, 6, 50 - 54 (2000)].

A gyógyszerrel mintegy 13 év alatt tapasztaltak ellenére azonban a VIIa faktor alkalmazását a trombolitikus terápia által kiváltott nagyfokú vérzések megszüntetésére soha nem javasolták vagy vizsgálták.

A találmány első alakja az aktivált VII (VIIa) koagulációs faktornak vagy egy funkciós származékának egy olyan gyógyszer előállítására való alkalmazására vonatkozik, amely trombolitikus/fibrinolitikus terápia által kiváltott nagyfokú vérzések - beleértve a koponyán belüli vérzéseket - kezelésére szolgál.

A találmány második alakja trombolitikus/fibrinolitikus terápia által kiváltott nagyfokú vérzések - beleértve a koponyán belüli vérzéseket - kezelésére alkalmas eljárásra vonatkozik, mely eljárás abból áll, hogy az ilyen vérzésektől szenvedő be-

tegnek az aktivált VII koagulációs faktorból (VIIa) vagy ennek funkciós származékából hatásos mennyiséget adunk be. Az eljárás különösen hasznos emlősök, beleértve emberek kezelésében.

A találmány szerinti alkalmazásra megfelelő tisztított humán VIIa faktort természetes forrásokból izolálhatjuk, vagy előnyösen rekombináns DNS technikákkal állítjuk elő, például a Hagen és munkatársai által leírt módon [Proc. Natl. Acad. Sci., 83, 2412 - 2416 (1986)]. A rekombináns technikákkal előállított VIIa faktor lényegében azonos lehet a természetes VIIa faktoral, mint amilyen például a Novo Nordisk NovoSeven® terméke. A „funkciós származék” kifejezés a VIIa faktor egy olyan módosított származékára vonatkozik, amelynek lényegében a szóbanforgó faktoreval azonos a biológiai aktivitása. Ilyen funkciós VIIa faktor származékok például a VII faktort kódoló nukleinsav szekvencia hely-specifikus mutagenézisével állíthatók elő, amely olyan módosított rekombináns proteineket eredményez, amelyeknek az aminosav szekvenciája egy vagy több aminosav csoportban különbözik a természetben előforduló aminosav szekvenciától. Az ilyen módosítások tartalmazhatnak például aminosav deléciókat, inserciókat, addíciókat, szubsztitúciókat, helyettesítéseket és inverziókat. Hasznos poszt-transzlációs módosításokat is bevezethetünk a glikozilációs mintázatba, amelyben megszüntetéseket vagy változtatásokat végezhetünk.

A trombolitikus/fibrinolitikus terápiában használt trombolitikus/fibrinolitikus gyógyszer a natív vagy rekombináns szöveti plazminogén aktivátor bármilyen formáját képviselheti. Ilyen például az alteplase vagy reteplase, duteplase, saruplase, a

rekombináns DSPA alpha 1 (BAT PA), sztreptokináz, antistreplase, staphylokináz, beleértve a pegilezett staphylokinázt és az olyan staphylokináz mutánsokat, amelyek nem immunogének vagy csökkent immunogén hatást mutatnak, továbbá az urokináz, egyláncú urokináz és a szakterületen ismert bármelyik harmadik generációjú trombolitikus szer, például az amediplase, tenecteplase, monteplase, lanoteplase, pamiteplase [GUSTO: N. Engl. J. Med., 329, 673 - 682 (1993); Assent-2: Lancet, 354, 716 - 722 (1999); Gissi International Study Group: Lancet, 336, 71 - 75 (1990); GUSTO III: N. Engl. J. Med., 337, 1118; ASSENT-1: Am. Heart J., 137, 786 - 791 (1999); D. Collen, P. Sinnaeve, E. Demarsin, H. Moreau, M. De Maeyer, L. Jespers, Y. Laroche, F. Van De Werf, Circulation, 102, 1766 - 1772 (2000); Y. Laroche, S. Heymans, S. Capaert, F. De Cock, E. Demarsin, D. Collen, Blood, 96, 1425 - 1432 (2000); M. Verstraete, Am. J. Med., 109, 52 - 58 (2000)] vagy ezek bármelyik terápiásan elfogadható származéka.

Előnyös, ha a VIIa faktort tartalmazó gyógyszert vagy gyógyszerkészítményt intravénás bolusz injekcióban vagy időszakos vagy folyamatos intravénás infúzióban alkalmazzuk. Hasznos lehet, ha a VIIa faktort kombináltan alkalmazzuk, azaz egyetlen intravénás bolusz injekció után intravénás infúzió következik

Az injekciós vagy infúziós célra megfelelő gyógyszerkészítmények lehetnek steril vizes oldatok, steril injekciós vagy infúziós oldatok és ex tempore készítéshez alkalmas steril porok. Ismert a szakterületen, hogy a végső oldatok általában megfelelő sókat és más segédanyagokat is tartalmazhatnak. Például a Novo Nordisk által termelt és forgalmazott NovoSeven egy visszaoldott

vizes oldata 3 mg/ml nátrium-kloridot, 1,5 mg/ml kalcium-klorid dihidrátot, 1,3 mg/ml N-glicil-glicint, 0,1 mg/ml poliszorbát 80-at és 30 mg/ml mannitot tartalmaz.

A beadandó VIIa faktor adagja az adott beteg korától és fizikai állapotától, továbbá a kezelendő vérzéses szövödmények súlyosságától és az alkalmazáshoz választott metodikától függően változik. A szakterületen jártas személy könnyen meg tudja határozni a megfelelő adagolást.

Intravénás bolusz injekcióhoz a VIIa faktor megfelelő adagolási tartománya 3000 - 6000 NE (nemzetközi egység; a VIIa faktorra vonatkozó első nemzetközi standard szerint; 89/688), amely testtömeg kg-onként körülbelül 60 - 120 µg rekombináns VIIa faktornak felel meg. Az intravénás bolusz injekcióhoz előnyös adag 4500 - 6000 NE/testtömeg kg. Minthogy a rekombináns VIIa faktor szisztémás felezési ideje rendszerint csak 2-3 óra, viszonylag rövid időközönként szükség lehet ismételt bolusz injekciókra, előnyösen 2-3 órás, előnyösebben 2 órás időközönként. Ahol helyénvaló a kezelés folyamán, a kezdeti időközök például 4, 6, 8, 12 órások lehetnek.

Ahol terápiásan helyénvaló, az intravénás bolusz injekciót körülbelül 2-5 percen belül kell beadni.

A VIIa faktor szakaszos infúziójához megfelelő adagolási rend körülbelül 4500 - 6000 NE/testtömeg kg lehet minden 2-6 órában.

A VIIa faktor folyamatos infúziójához megfelelő adag körülbelül 500 - 1500 NE/kg/óra, amely körülbelül 10-30 µg rFVIIa/kg/órának felel meg. Ahol helyénvaló, egy körülbelül 4500 - 6000 NE/test-

tömeg kg egyetlen bolusz injekciója megelőzheti a VIIa faktor folyamatos infundálását. A rekombináns VIIa faktor folyamatos infúziójával végzett előző vizsgálatok eredménye [S. Schulman, M. Bech Jensen, D. Varon, N. Keller, S. Gitel, H. Horoszowski, M. Heim, U. Martinowitz, *Thromb. Haemost.*, 75, 432 - 436 (1996); F. Baudo, R. Redaelli, T. M. Caimi, G. Mostarda, G. Somaini, F. de Cataido, *Thromb. Res.*, 99, 21 - 24 (2000)] azt mutatja, hogy a VIIa faktor folyamatos infúziójában a gyógyszer alacsonyabb össz adagjával végzett kezelés, a bolusz injekciókkal összehasonlításban, hatásos.

Minthogy máig a VIIa faktor ismert alkalmazásai esetén a mellékhatások gyakorisága alacsony, és mivel nincsenek biokémiai jelei trombogén hatásnak vagy konszumpciós koagulopátiának, biztosra vesszük, hogy a trombolitikus terápiával kapcsolatos nagy vérzések hatásosan visszaszoríthatók aktivált VIIa faktorról a recipiens valószínű ártalma nélkül.



Szabadalmi igénypontok

1. Aktivált VII (VIIa) koagulációs faktor vagy egy funkciós származékának alkalmazása olyan gyógyszer előállításában, amely trombolitikus/fibrinolitikus terápia által kiváltott nagyfokú vérzések kezelésére szolgál.

2. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a vérzéseket olyan trombolitikus/fibrinolitikus terápia váltotta ki, amelyhez egy természetes vagy rekombináns szöveti plazminogén aktivátor bármely formáját alkalmazták, azaz például a következőket: alteplase vagy reteplase, duteplase, saruplase, rekombináns DSPA alpha 1 (BAT PA), streptokináz, staphylokináz, beleértve a pegilezett staphylokinázt és az olyan staphylokináz mutánsokat, amelyek nem immunogének vagy csökkent immunogén hatást mutatnak, továbbá az urokináz, egyláncú urokináz, harmadik generációs trombolitikus szerek vagy ezek egy terápiásan elfogadható származéka.

3. Az 1. vagy a 2. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a vérzések koponyán belüli vérzések.

4. Az 1-3 igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol a gyógyszerkészítmény a VIIa faktor vagy funkciós származéka hatásos mennyiségének intravénás bolusz injekcióban vagy intravénás infúzióban való beadására alkalmas.

5. A 4. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a VIIa faktor vagy funkciós származéka hatásos mennyisége egy vagy több, körülbelül 3000 - 6000 NE-t - testtömeg kg-onként 60 - 120 µg rekombináns VIIa faktornak felel meg - tartalmazó egyedi intra-

vénás bolusz injekciós adagból áll és/vagy egy körülbelül 500 - 1500 NE-t - testtömeg kg-onként és óránként 10 - 30 µg rekombináns VIIa faktornak felel meg - tartalmazó intravénás infúzió adagolásából áll.

6. A 4. vagy az 5. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a VIIa faktor vagy funkciós származéka hatásos mennyiségét ismételt intravénás bolusz injekció formájában, körülbelül 2 óra időközönként adjuk be.

7. Eljárás trombolitikus/fibrinolitikus terápia által kiváltott nagyfokú vérzések - beleértve a koponyán belüli vérzéseket - kezelésére, amely abból áll, hogy egy olyan betegnek, aki ilyen vérzésektől szenved, aktivált VII (VIIa) alvadási faktorból vagy egy funkciós származékából hatásos mennyiséget adunk be.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, ahol a vérzéseket olyan trombolitikus/fibrinolitikus terápia váltotta ki, amelyben egy természetes vagy rekombináns plazminogén aktivátor bármely formáját alkalmaztuk, mint például a következőket: alteplase vagy reteplase, duteplase, saruplase, rekombináns DSPA alpha 1 (BAT PA), streptokináz, staphylokináz, beleértve a pegilezett staphylokinázt és az olyan staphylokináz mutánsokat, amelyek nem immunogének vagy csökkent immunogén hatásúak, továbbá urokináz, egyláncú urokináz, harmadik generációs trombolitikus szerek vagy ezeknek egy terápiásan elfogadható származéka.

9. A 7. vagy a 8. igénypont szerinti eljárás, ahol a VIIa faktor vagy egy funkciós származéka hatásos mennyiségét intravénás bolusz injekcióban vagy intravénás infúzióban adjuk be, elő-

nyösen ismételt intravénás bolusz injekcióban, körülbelül 2 óra időközönként.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, ahol a VIIa faktor vagy egy funkciós származéka hatásos mennyiségét egy vagy több, körülbelül 3000 - 6000 NE-t - testtömeg kg-onként körülbelül 60 - 120 µg rekombináns VIIa faktornak felel meg - tartalmazó intravénás bolusz injekcióban adagoljuk és/vagy egy körülbelül 500 - 1500 NE-t - testtömeg kg-onként, óránként körülbelül 10 - 30 µg rekombináns VIIa faktornak felel meg - tartalmazó intravénás infúzióban adagoljuk.

A meghatalmazott:

Beliczay László
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000/Fax: 461-1099