



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 13 968 T2** 2007.08.30

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 387 691 B1**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 38/48** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 13 968.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US02/03770**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 723 117.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/067981**

(86) PCT-Anmeldetag: **07.02.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **06.09.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **11.02.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **16.08.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **30.08.2007**

(30) Unionspriorität:
270470 P 21.02.2001 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(73) Patentinhaber:
ZymoGenetics, Inc., Seattle, Wash., US

(72) Erfinder:
BISHOP, D., Paul, Fall City, WA 98024, US

(74) Vertreter:
Hannke Bittner & Partner, 93047 Regensburg

(54) Bezeichnung: **BLUTGERINNUNGSFAKTOR XIII ZUR BEHANDLUNG VON PLÄTTCHENFUNKTIONSSTÖRUN-
GEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Thrombozytenstörungen können eine fehlerhafte Bildung von hämostatischen Pfropfen und Blutung aufgrund verringerter Thrombozytenzahlen (Thrombozytopenie) oder aufgrund einer verminderten Funktion trotz ausreichender Thrombozytenzahlen verursachen. Thrombozytopenie ist ein Zustand, bei dem eine Einzelperson eine Thrombozytenzahl unterhalb des normalen Bereichs von 250.000–500.000/µl aufweist. Thrombozytopenie kann von fehlgeschlagener Thrombozytenproduktion, Thrombozytensequestration in der Milz, erhöhter Thrombozytenzerstörung oder -verwendung oder -verdünnung herrühren. Ungeachtet der Ursache resultiert schwere Thrombozytopenie und Thrombozytendysfunktion in einem typischen Blutungsmuster: multiple Petechien in der Haut, oftmals am auffälligsten auf den Unterschenkeln, zerstreute kleine Ekchymosen an Stellen eines geringeren Traumas, Schleimhautblutung (Nasenbluten, Blutung im Gastrointestinaltrakt und Urogenitaltrakt, Vaginalblutung). Schwere Blutung im Gastrointestinaltrakt und Blutung im Zentralnervensystem (ZNS) kann lebensbedrohlich sein. Folglich besteht Bedarf an einer Behandlung zum Hemmen von Blutung, die von fehlgeschlagener Thrombozytenproduktion, erhöhter Thrombozytenzerstörung oder -verwendung verursacht wird.

H. Rasche et al., DTSCHE MED. WSCHR., Bd. 107, Nr. 49 (1982), Seiten 1882–1886, beschreiben die Verwendung von Faktor-XIII-Substitution in akuter Leukämie.

WO 94/11022 beschreibt die Verwendung von Faktor XIII zum Hemmen von postoperativen Einblutungen. WO 93/12813 beschreibt die Verwendung von Faktor XIII zum Verringern des Blutverlustes bei einem operativen Eingriff.

EP 0225160 beschreibt die Verwendung von Faktor VIIa zum Behandeln von Blutgerinnungsstörungen, wie Thrombozytopenie und andere Thrombozytenstörungen.

WO 96/28153 beschreibt die Verwendung von Ascochyta-Metaboliten zum Verringern des Blutverlustes. US 5 612 456 beschreibt Verfahren zum Reinigen von Faktor XIII.

K. Havemann et al., KLEIN. WSCHR., Bd. 55, Seiten 801–809, beschreiben Faktor-XIII-Mangel und Substitutionstherapie mit Faktor XIII.

[0002] Die vorliegende Erfindung stellt die Verwendung von Faktor XIII bei der Herstellung eines Arzneimittels zum Bereitstellen einer Erleichterung der Symptome chemisch induzierter oder metabolisch induzierter Thrombozytopenie bereit.

[0003] Die vorliegende Erfindung stellt außerdem die Verwendung von Faktor XIII bei der Herstellung eines Arzneimittels zum Behandeln von Thrombozytendysfunktion bereit.

[0004] Beispiele von Zuständen, die zu fehlgeschlagener Thrombozytenproduktion führen können, sind Leukämie, aplastische Anämie, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, alkoholinduzierte Thrombozytopenie, Thrombozytopenie in megaloblastären Anämien, mit dem humanen Immunschwächevirus (HIV) assoziierte Thrombozytopenie, idiopathische thrombozytopenische Purpura und myelodysplastische Syndrome. Thrombozytensequestration in vergrößerten Milzen kann ebenfalls Thrombozytopenie verursachen. Diese kann von Zirrhose mit Banti-Syndrom, Myelofibrose mit myeloischer Metaplasie und Gaucher'-Erkrankung verursacht werden. Pathologische Zerstörung von Thrombozyten kann ebenfalls in Thrombozytopenie resultieren. Diese wird sehr oft von Thrombozyten verursacht, die mit Antikörpern überzogen werden und dann von mononukleären Phagozyten entfernt werden, die von idiopathischer thrombozytopenischer Purpura, mit HIV assoziierter Thrombozytopenie, arzneimittelinduzierter Thrombozytopenie und neonataler Alloimmunthrombozytopenie induziert werden. Thrombozytenzerstörung kann auch von thrombininduzierter Thrombozytenschädigung induziert werden, wie sie in Zuständen mit intravaskulärer Koagulation auftritt, wie in Komplikationen bei der Geburtshilfe, Malignität von Metastasen, Sepsis, Septikämie und traumatischem Hirnschaden. Thrombozytenzerstörung kann auch von akuten vaskulären Anomalien verursacht werden, wie sie oftmals im thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura/Gasser-Syndrom, Thrombozytopenie in Schocklunge (ARDS) und schweren Infektionen mit Septikämie vorgefunden werden. Thrombozytopenie kann auch von Agentien wie Chinidin, Chemotherapeutika, Chinin, Heparin, Strahlung, nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAIDs), wie Aspirin, Ibuprofen und Naproxen, verursacht werden.

[0005] Die Verwendung gemäß der vorliegenden Erfindung stellt eine Erleichterung der Symptome der Thrombozytopenie oder Thrombozytendysfunktion durch Verabreichen von Faktor XIII bereit. Die Verabreichung von Faktor XIII kann prophylaktisch oder zur Zeit einer Blutungsepisode angewendet werden.

[0006] Faktor XIII, auch als fibrinstabilisierender Faktor bekannt, zirkuliert im Plasma mit einer Konzentration von 20 µg/ml. Das Protein liegt in Plasma als ein Tetramer vor, das sich aus zwei A-Untereinheiten und zwei B-Untereinheiten zusammensetzt. Jede Untereinheit hat ein Molekulargewicht von 83.000 Da und das komplette Protein hat ein Molekulargewicht von ungefähr 330.000 Da. Faktor XIII katalysiert die Vernetzung zwischen den γ-Glutamylgruppen und den ε-Lysylgruppen von verschiedenen Fibrinsträngen. Die katalytische Aktivität von Faktor XIII liegt in den A-Untereinheiten. Die B-Untereinheiten fungieren als Träger für die A-Untereinheiten in Plasmafaktor XIII. Rekombinanter Faktor XIII kann gemäß dem im europäischen Patent Nr. 0 268 772

B1 beschriebenen Verfahren produziert werden. Der Faktor-XIII-Spiegel im Plasma kann durch Verabreichen eines Faktor-XIII-Konzentrats, das aus menschlicher Plazenta stammt und mit FIBROGAM-MIN[®] (Aventis Corp.) bezeichnet ist, oder durch Verabreichung von rekombinantem Faktor XIII erhöht werden. Wenn rekombinanter Faktor XIII verwendet wird, wird nur das „A₂“-Homodimer im Allgemeinen ohne die „B₂“-Untereinheit verabreicht.

[0007] Die Verabreichung von Faktor XIII an einen Patienten wird im Allgemeinen intravenös vorgenommen. Wenn therapeutische Proteine mittels Injektion verabreicht werden, kann die Verabreichung mittels Dauerinfusion oder mittels einzelnen oder mehreren Bolusinjektionen erfolgen. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die Faktor XIII umfasst, kann gemäß bekannten Verfahren zum Herstellen von pharmazeutisch brauchbaren Zusammensetzungen formuliert werden, wobei die therapeutischen Proteine in einer Mischung mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Träger vereint werden. Eine Zusammensetzung wird als „pharmazeutisch unbedenklicher Träger“ bezeichnet, wenn ihre Verabreichung von einem sie empfangenden Patienten vertragen werden kann. Eine geeignete pharmazeutische Formulierung von Faktor XIII wird 1 mM EDTA, 10 mM Glycin, 2 % Saccharose in Wasser enthalten. Eine alternative Formulierung wird eine Faktor-XIII-Zusammensetzung sein, die 20 mM Histidin, 3 Gew.-%/Volumen-% Saccharose, 2 mM Glycin und 0,01 Gew.-%/Vol.-% Polysorbat, pH 8, enthält. Die Konzentration von Faktor XIII sollte vorzugsweise 1–10 mg/ml, mehr bevorzugt etwa 5 mg/ml sein.

[0008] Andere geeignete Träger sind Fachmännern wohl bekannt. Siehe beispielsweise Gennaro (Hrsg.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 19. Ausgabe (Mack Publishing Company 1995).

Verabreichung von Faktor XIII

[0009] Faktor XIII kann intravenös, intramuskulär oder subkutan verabreicht werden, um Thrombozytendysfunktion oder Thrombozytopenie, die von einer Stoffwechselerkrankung, chemischen Agentien oder Strahlung verursacht wurde, zu behandeln. Die Faktor-XIII-Spiegel in einer Einzelperson können mit in der Technik wohl bekannten Assays bestimmt werden, wie dem BERICHROM[®]-F-XIII-Assay (Dade Behring Marburg GmbH, Marburg, Deutschland). Der normale Erwachsene verfügt über durchschnittlich etwa 45 ml Plasma pro kg Körpergewicht. Jeder Liter Blut weist 1000 Einheiten (E) Faktor XIII auf. Die verabreichte Faktor-XIII-Menge sollte ausreichen, den Faktor-XIII-Spiegel im Plasma einer Einzelperson auf mindestens 100 % des Normalplasmas oder vorzugsweise 1–5 % über dem Normalwert zu bringen. Eine Dosis von 45 E/kg würde den Faktor-XIII-Spiegel um etwa 1 % im Vergleich zum Normalwert anhe-

ben. Eine Faktor-XIII-Einheit ist etwa 10 µg rekombinanter Faktor XIII, der nur die dimerisierte A-Untereinheit enthält. Folglich würde, um den Faktor-XIII-Spiegel um 1 % anzuheben, etwa 4,5 µg der A₂-Untereinheit pro Kilogramm Gewicht der Einzelperson verabreicht werden. Um also den Spiegel um 30 % des Normalwerts anzuheben, würden 13,5 E/kg verabreicht werden. Bei einer Einzelperson von 75 kg wären das etwa 1012,5 E. Manche Patienten können konsumptive Gerinnungsstörungen aufweisen, die Faktor-XIII-Verluste mit sich bringen. In solchen Fällen kann eine höhere Dosierung (z. B. 1–2 E/kg-%) oder Mehrfachdosierung des Faktors XIII (z. B. 1–2 E/kg-%-Tag) erforderlich sein.

Patentansprüche

1. Verwendung von Faktor XIII bei der Herstellung eines Arzneimittels zum Bereitstellen einer Erleichterung der Symptome chemisch induzierter oder metabolisch induzierter Thrombozytopenie.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Thrombozytopenie von einem Zustand verursacht wird, der aus der Gruppe bestehend aus Leukämie, aplastischer Anämie, megaloblastärer Anämie, mit dem humanen Immunschwächevirus assoziierter Thrombozytopenie, idiopathischer thrombozytopenischer Purpura und myelodysplastischen Syndromen ausgewählt ist.

3. Verwendung nach Anspruch 1, wobei es sich bei der Thrombozytopenie um einen Zustand handelt, der aus der Gruppe bestehend aus Zirrhose mit Banti-Syndrom, Myelofibrose mit myeloischer Metaplasie und Gaucher'-Erkrankung ausgewählt ist.

4. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Thrombozytopenie von Alkohol, Chinidin, Chemotherapeutika, Chinin, Heparin, Strahlung und nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAIDs) verursacht wird.

5. Verwendung von Faktor XIII bei der Herstellung eines Arzneimittels zum Behandeln von Thrombozytendysfunktion.

6. Verwendung nach den Ansprüchen 1–5, wobei der Faktor XIII während einer Blutungsepisode verabreicht wird.

7. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Faktor XIII in einer Menge verabreicht wird, die dazu ausreicht, die Faktor-XIII-Spiegel im Plasma eines Patienten auf einen Spiegel von 1 % bis 5 % über dem Normalwert anzuheben.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen