

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 507**

51 Int. Cl.:
A61K 38/21 (2006.01)
C07K 14/565 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06794084 .1**
96 Fecha de presentación: **22.09.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1933861**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.06.2008**

54 Título: **Método para el tratamiento o la prevención de la insuficiencia multiorgánica**

30 Prioridad:
07.10.2005 FI 20051003

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.10.2012

73 Titular/es:
FARON PHARMACEUTICALS OY (100.0%)
TYKISTÖKATU 6 B
20520 TURKU, FI

72 Inventor/es:
JALKANEN, SIRPA

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 389 507 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

Método para el tratamiento o la prevención de la insuficiencia multiorgánica

La presente invención se refiere a un método para la prevención o el tratamiento de la insuficiencia multiorgánica en un paciente mediante la administración a dicho paciente de una cantidad eficaz de un interferón beta sin administración simultánea de uno o más agentes que afectan la concentración de adenosina en el paciente.

Antecedentes de la invención

Varios procesos, incluyendo las lesiones abdominales, el infarto intestinal, la cirugía cardiovascular y de choque, puede conducir a la lesión de revascularización por isquemia intestinal (IRI, por sus siglas en inglés). Es importante destacar que, además de producir lesiones locales la IRI también desencadena la respuesta inflamatoria generalizada en órganos alejados que produce un síndrome denominado insuficiencia multiorgánica. En este síndrome los pulmones son especialmente vulnerables. Los signos más destacados de la lesión son el aumento de la permeabilidad vascular (filtración vascular) y la acumulación de neutrófilos. La lesión pulmonar después de la IRI intestinal se debe principalmente a la liberación de citocinas proinflamatorias en el intestino. La IRI intestinal aumenta la permeabilidad intestinal con la consiguiente liberación de endotoxinas bacterianas que favorecen la inflamación generalizada en la insuficiencia multiorgánica. También otros mediadores liberados en los neutrófilos activados desempeñan una función importante.

CD73 (ecto-5'-nucleotidasa, 5'-NT) es una glucoproteína expresada en la superficie de los linfocitos y las células endoteliales y epiteliales. CD73 regula la adherencia de leucocitos mediante su función enzimática. Cataliza la hidrólisis de AMP a adenosina. La adenosina producida por CD73 disminuye la permeabilidad vascular y el secuestro de neutrófilos en el tejido hipóxico. Sin embargo, la función de CD73 en lesiones de órganos distantes en la IRI no se conoce.

Debido a la función principal de la permeabilidad vascular en la IRI, las moléculas que regulan los cambios de permeabilidad por medio de adenosina o por otros mecanismos pueden ser objetivos potenciales para combatir la insuficiencia multiorgánica. Dado que el interferón beta se sabe que induce tanto la expresión de CD73 (y la producción de adenosina) como que posee otros efectos inmunomoduladores, se estudió su utilidad en lesiones de órganos distantes en la insuficiencia multiorgánica.

La solicitud de patente internacional WO 2004/084933 publicada describe la utilización de citocinas para inducir la expresión endotelial de CD73 y elevar posteriormente la concentración de adenosina en un paciente. Se describe la utilización de interferón beta en combinación con monofosfato de adenosina (AMP, por sus siglas en inglés) en el tratamiento de la insuficiencia multiorgánica en ratas.

La solicitud de la patente de EE.UU. US 2004/0105843 publicada se refiere a la utilización de interferón beta en la resistencia de la circulación sanguínea relacionada con la hipoxia/isquemia en un paciente. El método apunta a la prevención de la resistencia de la circulación sanguínea, tal como la obstrucción. Sin embargo, este documento no menciona nada sobre el tratamiento o la prevención de la lesión por revascularización tras la isquemia.

La lesión por revascularización se refiere a daños en los tejidos producidos cuando la circulación sanguínea vuelve a los tejidos después de un período de isquemia. La ausencia de oxígeno y nutrientes en la sangre ha creado un proceso en el que el restablecimiento de la circulación sanguínea puede dar lugar a inflamación y a la alteración oxidativa del oxígeno en lugar del restablecimiento de la función normal.

El inventor ha descubierto ahora sorprendentemente que la insuficiencia multiorgánica o lesión por revascularización tras la isquemia se pueden prevenir o tratar con éxito mediante la utilización de interferón beta natural solamente, es decir, sin la administración simultánea de AMP, difosfato de adenosina (ADP, por sus siglas en inglés) o trifosfato de adenosina (ATP, por sus siglas en inglés) o cualquier otro agente que afectan la concentración de adenosina en un paciente.

Compendio de la invención

Así, la presente invención se refiere a un método para la prevención o tratamiento de la insuficiencia multiorgánica en un paciente mediante la administración a dicho paciente de una cantidad eficaz de un interferón beta.

Descripción detallada de la invención

Definiciones y realizaciones preferibles:

El término "tratamiento" o "tratar" se entiende que incluye la curación completa de una enfermedad, así como mejora o alivio de dicha enfermedad.

La expresión "interferón beta" se entiende que comprende cualquier interferón beta. Por lo tanto, se abarcará cualquier subtipo del mismo, tal como el interferón beta 1a, interferón beta 1b, etc., y mezclas de los mismos.

5 El término "prevención" se entiende que incluye la prevención total, la profilaxia, así como la reducción del riesgo del paciente de caer enfermo de dicha enfermedad. Este término también se entiende que incluye el preconditionamiento de tejido mediante la administración de un interferón beta según el método de esta invención en una etapa muy temprana (por ejemplo, antes de las operaciones, antes de diagnóstico completo en pacientes con apoplejía e infarto) a fin de prevenir al tejido de lesiones .

El término "paciente" se refiere a una persona o animal.

La expresión "cantidad eficaz" se entiende que incluye cualquier cantidad de un agente según la presente invención que es suficiente para producir un resultado terapéutico deseado, especialmente tras la administración a una persona o animal.

10 Aunque puede ser probable que el efecto terapéutico del interferón beta está mediado por una elevación de la concentración de adenosina, debido opcionalmente a una mayor expresión de CD73, seguido de la administración de interferón beta, hay que subrayar que también otros mecanismos alternativos podrían estar involucrados, especialmente en insuficiencia multiorgánica. Por lo tanto, el efecto de interferón beta, se entenderá que no se limita a ningún mecanismo particular de acción.

15 Según una realización preferible, la administración de interferón beta se inicia tan pronto como un paciente con traumatismo, infarto o apoplejía es asistido, opcionalmente, incluso si el diagnóstico final no está completamente aclarado. En caso de operaciones quirúrgicas, puede ser útil comenzar la administración de interferón beta ya antes de la operación, por ejemplo 12 h antes del inicio de la operación.

Cantidades terapéuticamente eficaces, vías de administración y formas farmacéuticas:

20 La cantidad terapéuticamente eficaz de interferón beta según esta invención que se administra a un paciente en necesidad de dicho tratamiento puede depender de un número de factores incluyendo, por ejemplo, la edad y peso del paciente, el proceso concreto que requiere tratamiento y su gravedad, y la vía de administración. La cantidad exacta en última instancia, será a criterio del médico adjunto. Así, la puesta en práctica de la presente invención puede implicar cualquier dosis, combinación con otros fármacos terapéuticamente eficaces, la formulación farmacéutica o sistema de suministro para la administración oral, tópica, por inhalación o parenteral.

25 Las cantidades y regímenes para la administración de los agentes según la presente invención se pueden determinar fácilmente por los expertos en materia de tratamiento de los trastornos relacionados con el tratamiento de inflamación, tales como las lesiones de revascularización, ictus, trasplante de órgano, traumatismos, o síndrome de insuficiencia multiorgánica.

30 Basándose en esta invención se puede suponer que una forma de actuación de, p. ej. interferón beta administrado por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa o transdérmica consiste en aumentar la concentración local de adenosina, que es antiinflamatorio. Esto supera los problemas relacionados con la utilización de adenosina, que tiene una vida media muy corta y no es por lo tanto, óptima para utilización terapéutica.

35 El interferón beta según la presente invención preferiblemente puede administrarse por infusión o por inyección. Las infusiones intravasculares se llevan a cabo normalmente utilizando soluciones parenterales contenidas dentro de una bolsa o botella de infusión, y pueden estar relacionadas con diferentes sistemas para controlar la tasa de administración de la solución parenteral. El interferón beta según la presente invención puede administrarse alternativamente en forma de aerosol.

40 Las formulaciones preferidas para infusión o inyección puede incluir vehículos, tales como albúmina de suero humano, sales farmacéuticamente aceptables, tampones, tales como fosfatos y/u otros excipientes farmacéuticamente aceptables. El ingrediente activo, interferón beta puede proporcionarse en cantidades que van desde p. ej., $1-50 \times 10^6$ UI por ml. La formulación preferiblemente puede proporcionarse en forma de polvo liofilizado en la forma de dosificación, que va a prepararse mediante la adición de agua u otras soluciones adecuada para inyección antes de la administración.

45 El interferón beta se puede administrar a los pacientes que sufren o están en situación de riesgo de padecer inflamaciones. Esos tipos de enfermedades inflamatorias son por ejemplo las lesiones por revascularización tras la isquemia durante el ictus y el infarto de miocardio. Además el trasplante de órganos y el traumatismo son procesos asociados a menudo a componentes inflamatorios principales.

La invención se ilustrará mediante el siguiente ejemplo no restrictivo.

50 Ejemplo 1

Tratamiento de ratones con interferón beta natural en insuficiencia multiorgánica

En este estudio se utilizaron ratones C57Black de peso, sexo y edad iguales.

Tratamiento preoperatorio y el procedimiento quirúrgico

5 Los ratones se trataron en tres días consecutivos antes de la provocación de la insuficiencia multiorgánica con inyecciones subcutáneas de interferón-beta (6000 UI/dosis) o PBS. Para la operación, los ratones se anestesiaron con hidrocloreto de ketamina (100 mg/kg de peso corporal, ip) y xilazina (10 mg/kg de peso corporal, ip). La arteria mesentérica superior se disecó por laparotomía y se ocluyó por pinza microvascular durante 30 minutos. Durante el procedimiento total de 2 ml de solución salina estéril se inyectó por vía subcutánea en los ratones para compensar la pérdida de líquido por evaporación. La pinza microvascular se liberó tras el período de isquemia. Se sacrificaron los animales después de 4 horas de la revascularización y se recogieron muestras de tejido.

Análisis de la permeabilidad vascular en los pulmones

10 Los ratones recibieron por vía intravenosa dextrano conjugado con fluoresceína (peso molecular 70 kDa, 25 mg/kg de peso corporal en 0,2 ml de solución salina estéril) 5 minutos antes del sacrificio. Este colorante fluorescente no se fuga desde los vasos intactos. Se cortaron 7 micrómetros de crio-secciones a partir de muestras de tejido pulmonar y se examina en un microscopio de fluorescencia. La intensidad de la fluorescencia de los tejidos que supere un punto de consigna umbral preestablecido y el área de permeabilidad se calcularon a partir de las imágenes captadas por la cámara digital a 200 aumentos usando el programa informático Image J.

Resultados:

20 En los ratones de referencia tratados con FITC-dextrano se detectó fuera de los vasos como una indicación de lesión vascular y permeabilidad de la barrera de células endoteliales. Por el contrario, no se observó permeabilidad fuera del sistema vascular en los ratones tratados con interferón-beta. La Tabla 1 resume los resultados cuando se hace el recuento como área de permeabilidad y la Tabla 2 como intensidad de fluorescencia por encima del valor umbral preestablecido. Por lo tanto, el tratamiento con interferón beta protege a los animales de los efectos adversos de insuficiencia multiorgánica en los pulmones. Estos datos demuestran que el tratamiento con interferón beta es útil como profilaxia en los procesos que predisponen a la insuficiencia de múltiples órganos (cirugía, lesión) y puede ser útil para el tratamiento del insuficiencia multiorgánica en una enfermedad ya en curso.

25 Tabla 1. Área de permeabilidad

Tratamiento IFN-beta	- (n = 13)	+ (n = 8)	
Media ± SEM	9 ± 2,5% ^{a)}	0,0 ± 0,0%	P<0,0001

a) % de área total

Tabla 2. Intensidad de fluorescencia

Tratamiento IFN-beta	- (n = 13)	+ (n = 8)	
Media ± SEM	26,77 ± 4,91 ^{a)}	2,03 ± 1,27	P<0,0001

a) Intensidad de fluorescencia media

30 Se apreciará que los métodos de la presente invención se puedan incorporar en forma de una variedad de realizaciones, sólo unos pocos de los cuales se describen en este documento. Para el experto en la materia será evidente que existen otras realizaciones. Por lo tanto, las realizaciones descritas son ilustrativas y no deben considerarse restrictivas.

REIVINDICACIONES

1. La utilización de un agente terapéuticamente activo para la elaboración de un preparado farmacéutico destinado a la prevención o tratamiento de la insuficiencia multiorgánica en un paciente, en la que dicho agente es el interferón beta natural y en la que dicho agente se utiliza sin administración simultánea de uno o más agentes que afectan la concentración de adenosina en el paciente.
- 5