

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 698**

51 Int. Cl.:

A61K 38/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2008 E 08380301 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 2111868**

54 Título: **Utilización de albúmina humana terapéutica para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes afectados por desórdenes cognitivos**

30 Prioridad:

26.10.2007 ES 200702831

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

08.11.2013

73 Titular/es:

**GRIFOLS, S.A. (100.0%)
C/ JESÚS Y MARÍA, 6
08022 BARCELONA, ES**

72 Inventor/es:

GRIFOLS ROURA, VICTOR

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Luis Alfonso

ES 2 428 698 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

Utilización de albúmina humana terapéutica para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes afectados por desórdenes cognitivos

5 La presente invención se refiere a la utilización de albúmina humana terapéutica para la preparación de un medicamento para el tratamiento de desórdenes cognitivos tales como la enfermedad de Alzheimer. El medicamento estará destinado preferentemente a su administración al paciente por recambio plasmático (plasmaféresis terapéutica). Al propio tiempo, la presente invención proporciona los medios para el tratamiento de desórdenes cognitivos en individuos afectados por la enfermedad de Alzheimer o de los que se sospecha que pueden estar afectados por dicha enfermedad.

15 La invención es el resultado de las investigaciones llevadas a cabo por el inventor, que han dado como resultado una nueva utilización de la albúmina humana terapéutica para un tratamiento preferentemente por recambio plasmático terapéutico que resulta eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Antecedentes y estado de la técnica

20 La enfermedad de Alzheimer es una patología degenerativa cerebral irreversible que afecta de modo difuso a las células nerviosas de la corteza cerebral, así como otras estructuras adyacentes como el Hipocampo. Esto provoca un deterioro de la capacidad del sujeto para el control de las emociones, reconocimiento de errores y pautas de conducta y coordinación de los movimientos y memoria, que es lo que en conjunto se conoce como demencia. Por último, se acaba perdiendo por completo la memoria y las facultades mentales superiores.

25 El hipocampo es una región cerebral situada en el interior del lóbulo temporal que se extiende a lo largo de toda la parte baja del asta inferior de los ventrículos laterales (mide unos 5 cm.). Toma su nombre de la forma de "caballito de mar" que adoptan sus pliegues en las secciones transversales del cerebro. El hipocampo está formado principalmente por neuronas de la sustancia gris aunque en la superficie que se relaciona con los ventrículos laterales posee una fina capa de sustancia blanca.

30 Funcionalmente, el hipocampo constituye una de las partes más prominentes del sistema límbico, el cual juega un papel preponderante en el control de las funciones superiores, especialmente de las emociones [Purves D, Augustine G J, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia A, McNamara JO and Williams SM, in: Neuroscience. Sunderland (MA). Sinauer Associates, Inc.; c2001].

35 Actualmente se considera que el hipocampo es una de las regiones cerebrales más intensamente afectadas en la enfermedad de Alzheimer (pérdida de volumen) y varios estudios sugieren que la pérdida de neuronas del hipocampo se correlaciona con la pérdida de memoria que se observa en dicha enfermedad [Rössler M, Zarski R, Bohl J. and Ohm TG. Stage-dependent and sector-specific neuronal loss in hippocampus during Alzheimer's disease. Acta Neuropatol (2002) 103:363-369].

45 En la enfermedad de Alzheimer se producen también cambios específicos en las estructuras cerebrales, entre ellas un enmarañamiento de las fibrillas de las neuronas, conocido como ovillos neurofibrilares, y un depósito proteico extracelular en forma de placa del llamado péptido beta-amiloide ($A\beta$). Estos ovillos neurofibrilares y las placas de beta amiloide se han relacionado con el desarrollo de la enfermedad. A pesar de ello la causa de la enfermedad no es conocida, aunque la teoría comúnmente aceptada asocia el desarrollo de la enfermedad con la deposición del péptido beta-amiloide ($A\beta$).

50 Los ovillos neurofibrilares contienen, entre otros, restos de microtúbulos dañados, estos microtúbulos forman la estructura que permite el flujo de nutrientes a través de la neurona. Un componente fundamental de estos ovillos es una forma aberrante de la llamada proteína tau, que en su forma "normal" contribuye a la formación de la estructura adecuada de los microtúbulos. En cambio, la proteína tau anómala bloquea la acción de la proteína tau sana.

55 El $A\beta$ es una proteína que se acumula en forma de placas neuríticas que aparecen rodeadas por los restos de ramificaciones destruidas de las neuronas afectadas. El $A\beta$ es a su vez un fragmento de la llamada proteína precursora amiloide (APP) que al ser cortada por determinados enzimas puede dar lugar a diferentes tipos de $A\beta$, por ello esta proteína presenta cierta heterogeneidad en su secuencia de aminoácidos, siendo la forma $A\beta_{40}$ la mayoritaria en sujetos normales, la forma $A\beta_{42}$ ("A β largo") presenta una tendencia mayor a la agregación, existiendo alguna teoría que postula que sería responsable de iniciar la agregación en placas.

60 Los niveles altos de $A\beta$ en el Líquido Cefalorraquídeo (LCR) se asocian con unos niveles bajos de acetilcolina, que es un importante neurotransmisor, o mensajero químico que transmite las señales entre las neuronas cerebrales. La acetilcolina forma parte del sistema colinérgico, fundamental para la memoria y el aprendizaje, y que es progresivamente destruido en los pacientes de la enfermedad de Alzheimer.

65 Al producirse en esta enfermedad una pérdida sináptica muy acusada y una profunda alteración de los sistemas

- 5 neurotransmisores colinérgico y glutamatérgico, el tratamiento actual trata de mejorar esta patología sináptica con los medicamentos hoy en uso, los anticolinesterásicos y los antagonistas glutamatérgicos NMDA. Estos medicamentos colinérgicos y antiglutamatérgicos podrían mantener su indicación en el futuro porque, siendo molecularmente tan compleja esta enfermedad, puede ser necesaria una politerapia ajustada a cada fase evolutiva en que se encuentre el proceso.
- 10 Por otra parte, la investigación actual se centra fundamentalmente en fármacos que intentan frenar desde el inicio la progresión de la enfermedad. Mediante agentes antiamiloides que impidan bien la excesiva producción de A β , bien su agregación y depósito o bien que limpien los acúmulos de A β una vez que se han formado. Otra importante diana son los agentes que eviten la fosforilación y agregación de tau para que no se formen los ovillos.
- 15 En la actualidad hay varios medicamentos que están ya en ensayo clínico siguiendo estas vías de actuación, con agentes que tratan de inhibir la formación de APP, como indica por ejemplo la patente EP1576955.
- 20 Otra estrategia actualmente en ensayo es el uso de determinados antiinflamatorios, como el fluribuprofeno, descrito en la patente WO2005065069, que actúa modulando la actividad γ -secretasa.
- 25 La opción de inhibición de la γ -secretasa es comprometida porque esta enzima tiene otros muchos sustratos que, si también se inhiben, pueden comportar efectos adversos.
- 30 Otra posibilidad terapéutica que está siendo actualmente estudiada es la de evitar la conversión del A β soluble en las estructuras insolubles que forman los depósitos, como el medicamento Alzhemed de la compañía canadiense Neurochem, que se opone a la fibrilización de A β , inhibiendo su depósito.
- 35 Por otra parte, el A β no se agrega espontáneamente sino que depende de metales tales como el Cu, Fe y Zn. Estos metales aumentan en el cerebro en caso de enfermedad de Alzheimer provocando la precipitación de A β . Los compuestos quelantes que se unen a tales metales pueden corregir la agregación de A β y ser de utilidad terapéutica en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, como describe el documento WO2004031161.
- 40 La inmunoterapia anti-A β nació al conocerse que alrededor de los depósitos de A β y de los ovillos neurofibrilares aparecen áreas de inflamación, como respuesta a esas estructuras anormales. Esto ha promovido la realización de estudios clínicos con vacunas en base a A β sintético, que si bien han actuado sobre los acúmulos de A β , han producido reacciones adversas graves, como el desarrollo de meningoencefalitis grave con resultado de muerte en algunos casos. En la actualidad se sigue con la búsqueda de agentes más seguros y eficaces.
- 45 Los mecanismos de acción citados se basan fundamentalmente en bloquear la formación de la forma insoluble del A β , en evitar su depósito o en la eliminación de los depósitos ya formados, actuando todos ellos directamente en el tejido cerebral. Esto implica, como hemos comentado, un riesgo de reacciones adversas por acción directa sobre el sistema nervioso central.
- 50 Otro aspecto considerado en la estrategia terapéutica frente a la enfermedad de Alzheimer es que, teniendo en cuenta que la producción de A β es continua en el cerebro, la acumulación del mismo por un deficiente trasvase desde el LCR a la sangre y eliminación del mismo, podría incrementar la posibilidad de deposición de este A β en el cerebro.
- 55 Siguiendo esta línea de actuación, la patente US 2005/0239062, plantea la actuación terapéutica de incrementar el transporte del A β a través de la Barrera Hemato-encefálica (mecanismo que parece no funcionar correctamente en la enfermedad de Alzheimer), actuando a nivel de transportadores específicos de dicho A β .
- 60 Los documentos WO 2006/005706 y WO 03/051374 muestran un modo de actuación periférico, que no actúa a nivel de sistema nervioso central ni barrera hemato-encefálica, sino a través de la sangre. Con ello se obvian los problemas de paso de los principios activos a través de la barrera hemato-encefálica, y la grave posibilidad de efectos adversos a nivel de sistema nervioso central.
- 65 El documento WO 2006/005706 indica un método de tratamiento extracorpóreo (aféresis), eliminando del plasma (o sangre) del paciente la APP mediante un ligando específico en un equipo de aféresis. La aféresis es una técnica que implica el tratamiento extracorpóreo de la sangre, mediante la extracción de la misma, tratamiento y reinfusión; esto, como veremos se aparta de la presente invención.
- El documento WO 03/051374 se basa en la administración al paciente de un agente con afinidad por el A β en sangre. Dicho agente no traspasa la barrera hemato-encefálica, pero al secuestrar y reducir el A β en sangre se reduciría la concentración de dicho A β en el líquido cefalorraquídeo (LCR, el líquido que baña al cerebro). Los agentes reivindicados por esta patente estarían modificados con objeto de acelerar su metabolización, lo cual facilitaría la eliminación del A β de la sangre.
- La solicitud de patente US 2007/0010435 muestra un método para el tratamiento de enfermedades amiloides por la

eliminación de los péptidos amiloides de los fluidos corporales, basado en la administración de un compuesto capaz de unirse al amiloide-beta y su eliminación por diálisis o por recambio plasmático. En una realización particular nos muestra el tratamiento de la sangre o el plasma "ex vivo", por diálisis o hemofiltración por ejemplo, y reinfusión al individuo. Como hemos visto, esta técnica de tratamiento extracorpóreo la mostraba también la WO 2006/005706.

5 Una forma de realización particular en la eliminación del amiloide-beta de la sangre "ex vivo" se realizaría por recambio plasmático, sin la utilización de un ligando para el amiloide-beta, reemplazando el plasma del paciente por un plasma libre de amiloide-beta. En esta patente (US 2007/0010435, párrafos 24, 25 y 143) se establece el régimen de plasmaféresis (protocolo de tratamiento) y la medida de su eficacia en función del nivel de amiloide-beta en plasma, controlado mediante la toma de muestras de sangre antes y después de la plasmaféresis. Los intervalos de
10 tratamiento (diálisis o recambio plasmático) se establecen en función de estos datos, con el objeto de mantener un nivel bajo de amiloide-beta.

Como se indica en el párrafo 32 de esta misma patente, el "tratamiento" se refiere a un método para reducir la
15 concentración o cantidad de amiloide-beta en sangre o LCR.

Resumiendo, esta solicitud de patente US 2007/0010435 muestra dos tipos generales de tratamiento, un tratamiento "in vivo" mediante la infusión de un ligando específico del amiloide-beta, con una afinidad por el mismo mayor al de las proteínas plasmáticas o un tratamiento "ex-vivo" en el que no se pone en contacto al individuo con el ligando específico del amiloide-beta o incluso el recambio plasmático, en que no se requiere el uso de ligandos. Tal como se deduce de la descripción y ejemplos que se incluyen en dicha Patente U.S.A. 2007/0010435, ésta se basa en el concepto de reducir el contenido de amiloide-beta en la sangre del paciente, indicando expresamente (ejemplo 6,
20 párrafo 143) que el procedimiento se realiza con frecuencia mensual, analizando muestras de sangre para deducir los niveles totales de A β , determinando los intervalos precisos entre tratamientos en la información resultante de analizar los contenidos de A β en sangre. Sin embargo, tal como se explicará más adelante de forma más detallada, el inventor, después de extensas investigaciones, ha llegado a la conclusión de que este enfoque es erróneo puesto que el recambio plasmático no consigue prácticamente reducir la concentración o cantidad de A β en sangre, por lo que la realización del procedimiento previsto en la mencionada Patente U.S.A. se basa en un supuesto equivocado, puesto que al no variar prácticamente la concentración de A β en sangre después de los tratamientos de recambio plasmático, el basar el tratamiento en la concentración de A β en sangre significaría un camino equivocado para el
30 clínico.

Es evidente, por lo tanto, que dada la gran importancia que encierra el posible tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, sigue siendo una necesidad el encontrar nuevas vías que contribuyan al tratamiento de dicha enfermedad. Con este objetivo, el inventor decidió investigar nuevas vías, descubriendo que el recambio plasmático con albúmina permitía conseguir avances significativos en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, sorprendentemente, de forma independiente a la concentración de amiloide-beta en el plasma o sangre.
35

El recambio plasmático terapéutico (RPT) o plasmaféresis es utilizado para eliminar sustancias patógenas de la sangre de un paciente. La terminología relativa al recambio plasmático terapéutico (RPT) y plasmaféresis no es uniforme en la literatura especializada. Tal como se utiliza en esta descripción, el término recambio plasmático terapéutico se refiere a la sustitución del plasma de un paciente por un medio de sustitución. En el proceso los constituyentes normales del plasma son eliminados junto con las sustancias patogénicas. Para una explicación general del recambio plasmático terapéutico y la utilización de albúmina en el mismo, ver Patente U.S.A. nº 4.900.720, que se incorpora a la actual a título de referencia.
40

Específicamente, el RPT comporta la eliminación del plasma en el paciente, substituyéndolo por otra solución para el mantenimiento simultáneo del estado normovolémico, es decir, equilibrio osmótico. Para el RPT se ha utilizado la reposición con albúmina u otros coloides, plasma fresco congelado (PFC) y cristaloides. La solución empleada y el volumen empleado dependerán de la intensidad (frecuencia) de la plasmaféresis. En el caso de la albúmina se han usado soluciones al 4% (p/v), al 5% (p/v) y a otras concentraciones hasta el 25% (p/v), si es necesario, tras dilución en soluciones fisiológicamente compatibles. El objetivo principal del RPT es eliminar sustancias tóxicas del plasma como pueden ser: auto anticuerpos, alo anticuerpos, complejos inmunes, proteínas o toxinas.
45

Varias referencias describen dispositivos para la realización del RPT. Ver por ejemplo Patente U.S.A. N^{os}5.112.298 (Método simplificado de separación de fluido y dispositivos a utilizar para diferentes procesos de aféresis, incluyendo plasmaféresis); y 5.178.603 (Método y sistema para retirada/infusión adaptativamente controlada de un fluido tal como sangre a una fuente de fluido o desde la misma, tal como un vaso sanguíneo) que se incorpora a la actual a título de referencia.
50

La eficacia clínica del RPT depende de muchos factores incluyendo el volumen de intercambio, el número y la frecuencia de las sesiones, la naturaleza de la solución reemplazadora y la técnica de separación.
55

Cuando el RPT se realiza con un líquido de reposición distinto al PFC, se produce una depleción importante de las proteínas plasmáticas, teniendo especial importancia las inmunoglobulinas y los factores de la coagulación. No se pueden descartar, pues, cuadros hemorrágicos causados por el descenso de los factores de coagulación. En casos extremos, es aconsejable la administración de estos factores de coagulación. Por el mismo mecanismo, también se
60

5 pueden producir cuadros trombóticos. La hipotensión es una de las complicaciones más frecuentes en el RPT. Se considera que el riesgo de efectos adversos es elevado cuando el volumen extracorpóreo es superior al 15% de la volemia total. Este riesgo puede minimizarse con un cuidado minucioso del balance hídrico y con la debida monitorización de los pacientes. Con menor frecuencia, también se han descrito cuadros de insuficiencia cardiaca, isquemia miocárdica, edema pulmonar y distrés respiratorio.

10 El uso de este procedimiento terapéutico está restringido a indicaciones muy concretas y solamente la solicitud de patente US 2007/0010435 lo ha asociado a la eliminación, o reducción del amiloide-beta. Tal como se ha indicado anteriormente esta solicitud de patente se limita a describir esta posibilidad pero, como se observa en dicha solicitud, la posible utilidad de este recambio plasmático es una mera especulación teórica y el concepto y medios de control de la administración previstos en dicha Patente inducen a conclusiones erróneas ya que como se ha indicado y se verá más adelante por las experimentaciones realizadas, el recambio plasmático no comporta una reducción de la concentración o cantidad de amiloide-beta en sangre.

15 De las investigaciones realizadas por el inventor, y como se puede comprobar en los ejemplos de esta patente, el recambio plasmático no comporta un efecto de reducción del amiloide-beta en la sangre de los pacientes afectados por trastornos cognitivos como la enfermedad de Alzheimer.

20 Descripción de la invención

La presente invención queda definida por el texto de la reivindicación 1.

Las reivindicaciones dependientes se refieren a detalles de desarrollo de dicha invención.

25 La presente invención también prevé un método terapéutico para el tratamiento de pacientes afectados por trastornos cognitivos.

30 De las investigaciones realizadas por el inventor, sorprendentemente, de manera independiente a la concentración de amiloide-beta en sangre, cuando se utiliza el recambio plasmático terapéutico y reposición del volumen normovolémico con albúmina con una frecuencia de tratamiento determinada, se produce un aumento de volumen del hipocampo, que se asocia a una mejora en los síntomas clínicos de la enfermedad de Alzheimer. Esto puede ser debido a factores que son solubles y permeables a la barrera sangre-cerebro; no obstante, el alcance de las reivindicaciones no debe quedar limitado por ninguna teoría específica.

35 El recambio plasmático terapéutico con albúmina puede ser utilizado como un método para el tratamiento de desórdenes cognitivos. En una realización se dispone un método para el tratamiento de un paciente que sufra de desórdenes cognitivos o al que se han diagnosticado los mismos, comprendiendo la realización del recambio plasmático terapéutico en el paciente, cuya frecuencia implica la substitución terapéutica efectiva con albúmina.

40 Tal como se utiliza en esta descripción, el término "desórdenes cognitivos" se refiere a patologías cerebrales degenerativas incluyendo la enfermedad de Alzheimer.

45 El método de tratamiento no depende de un nivel de concentración específico, plasmático o en LCR (titulación) del péptido amiloide-beta, ni depende de su reducción relativa. Las ventajas del método se demuestran por un aumento del volumen del hipocampo. El recambio plasmático terapéutico de la invención consigue un aumento de volumen del hipocampo, expresado como Volumen del Hipocampo corregido que es igual a: $(\text{Volumen Hipocampo Izquierdo} + \text{Volumen Hipocampo Derecho}) / \text{Volumen cerebral} \times 1000$.

50 Este método comprende la realización de un régimen específico de recambio plasmático terapéutico para conseguir un aumento del volumen del hipocampo. Tal como en otras realizaciones, la albúmina se encuentra presente en el medio de intercambio a 4% hasta 25% peso/volumen. En algunas realizaciones, la albúmina se encuentra presente aproximadamente de 4,5% a 5,5% peso/volumen.

55 En otra realización adicional, el recambio plasmático terapéutico puede ser utilizado profilácticamente en pacientes diagnosticados de desordenes cognitivos, que están en fases iniciales de la enfermedad, o en aquellos en los que se identifican otros factores de riesgo para el desarrollo de desórdenes cognitivos. En estos casos, el efecto terapéutico deseado puede no estar limitado al aumento de volumen del hipocampo, sino a la prevención de la disminución de su volumen.

60 La realización repetida del recambio plasmático es imprescindible. En general, es necesario un mínimo de 3 recambios para proporcionar un aumento de volumen del hipocampo.

Descripción detallada (Ejemplos)

65 Con el objetivo de determinar si un régimen de recambio plasmático exhaustivo (mayor o igual a 3 veces en 3 semanas) es capaz de provocar la modificación en el deterioro cognitivo y conductual se ha diseñado y realizado un

estudio en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

En este estudio se investigan variables de eficacia y de seguridad. Como indicadores de eficacia se miden la variación del deterioro cognitivo y conductual mediante diferentes escalas y la variación del volumen del hipocampo.

5 La muestra del estudio se centra en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve-moderada, con Mini Mental Status Examination (MMSE) entre 20-24 (Criterios NINCDS-ADRDA: Neurology 1984;34:939-944).

10 El procedimiento experimental consistió en realizar un régimen exhaustivo de recambios plasmáticos, que implica necesariamente el uso de albúmina como solución de reemplazo del plasma, en este ejemplo a la concentración del 5% (p/v) por la conveniencia de no necesitar dilución previa en sustancias fisiológicamente compatibles, pero igualmente podría haberse usado cualquier otra concentración de albúmina inicial, con la condición de su ajuste a concentraciones fisiológicamente compatibles para su uso intravenoso. La albúmina usada es una albúmina de uso terapéutico que cumple las especificaciones de Farmacopea Europea pero cualquier otra composición de albúmina aplicable terapéuticamente sería útil en esta invención.

15 Durante 3 semanas se realizaron entre 3 y 5 recambios plasmáticos terapéuticos con un volumen de recambio similar a la volemia plasmática del paciente, en este ejemplo a velocidad de 60-100 ml/min.

20 Finalmente, en el estudio se incluyeron 9 pacientes de los cuales 2 fueron asignados como controles; es decir, que no se les sometió a ningún tratamiento. A los 7 pacientes restantes se les practicaron 3, 4 ó 5 recambios plasmáticos.

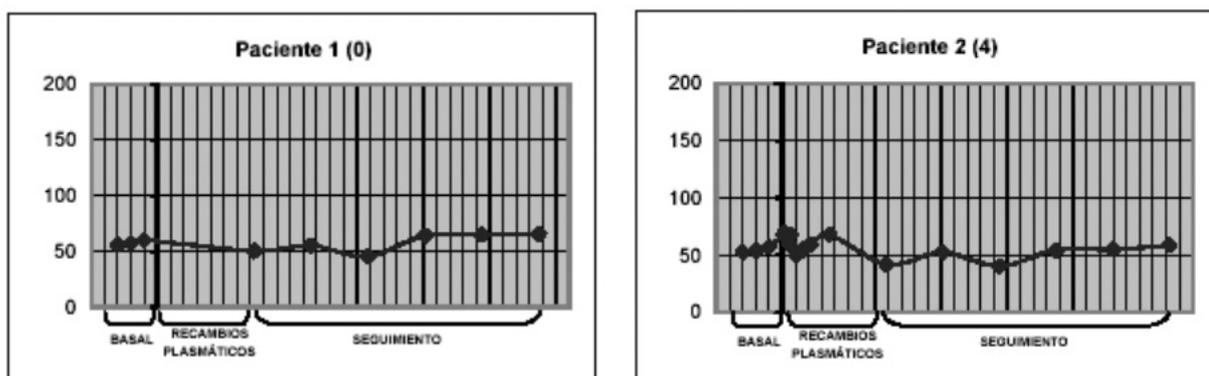
25 La fase experimental del estudio se compuso de un período de reclutamiento, un período de recambios plasmáticos, un período de seguimiento de 5 meses (1 visita / mes) y una visita final a los 6 meses de finalizar los recambios. En todas estas visitas se realizaron diferentes medidas adicionales de seguimiento: extracciones de plasma y de LCR para cuantificar diferentes formas del péptido beta-amiloide, una valoración cognitiva mediante tests neuropsicológicos y neuroimagen (Resonancia Magnética Nuclear y Tomografía por Emisión de Fotón Único). El volumen del hipocampo se evaluó mediante Resonancia Magnética Nuclear.

30 Resultados:

De los 7 pacientes sometidos a tratamiento, 3 recibieron 5 recambios plasmáticos (pacientes 4, 5 y 6), 2 recibieron 4 recambios (pacientes 2 y 3) y 2 recibieron 3 recambios (pacientes 7 y 9).

35 En la figura 1 se muestran los resultados de las concentraciones de Aβ42 en plasma, expresados en pg/ml, analizados con el kit Innotech Aβ42 de Innogenetics. Se muestran los resultados por paciente, de los 7 pacientes tratados y los 2 pacientes control (0 recambios). Entre paréntesis aparece el número de recambios realizados.

40 Figura 1: resultados de las concentraciones de Aβ42 en plasma en cada paciente



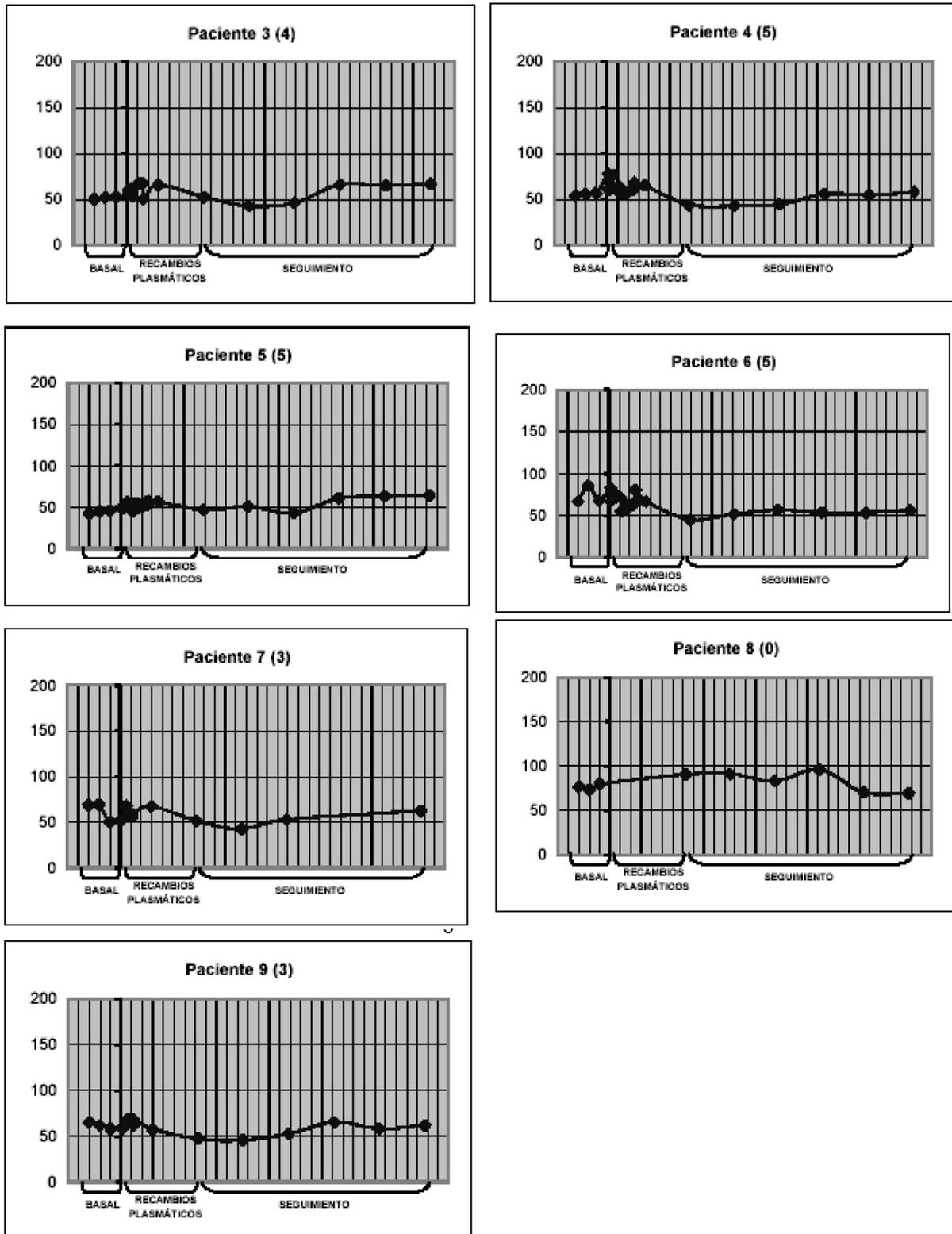
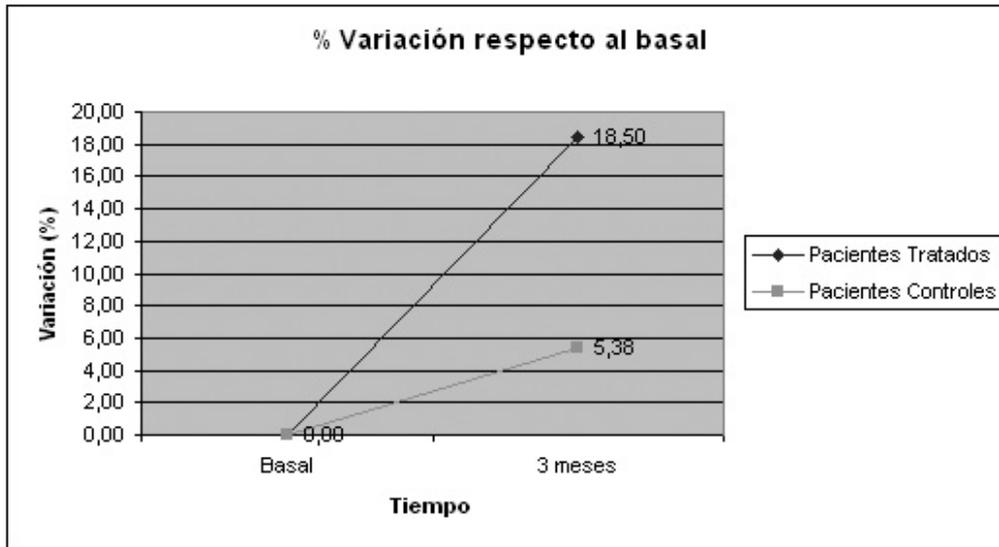


Figura 1

5 Los resultados no muestran variación de los valores de Aβ42 respecto a los valores basales (período de reclutamiento). Por tanto este parámetro no es útil para establecer un régimen de tratamiento mediante plasmaféresis, o para determinar su éxito.

En la figura 2 se compara el porcentaje de variación del volumen del hipocampo (promedio) respecto al valor basal, durante el estudio (3 meses).

Figura 2



5

Valoración de los tests neuropsicológicos:

Respecto a la valoración cognitiva mediante tests neuropsicológicos, se han utilizado diferentes tests de los cuáles nos referiremos al MMSE (Folstein MF y otros "Mini-mental state", a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975; 12:189-198) y al Adas-Cog (Rosen WG y otros A new scale for Alzheimer's disease. Am J Psychiatry 1984; 141:1356-1364).

El MMSE es un test que valora alteraciones cognitivas. La puntuación va de 0 a 30 siendo 30 la mejor puntuación a obtener.

El test Adas-Cog es un test diseñado específicamente para evaluar la gravedad de las alteraciones fundamentales cognoscitivas características de los enfermos de Alzheimer. La puntuación total va de 0 a 70 siendo 0 la mejor puntuación a obtener.

En las tablas 1 y 2, que se adjuntan a continuación, se sintetizan los resultados obtenidos por los pacientes en estos tests, mediante las diferencias de puntuación entre las valoraciones basal (antes de los recambios plasmáticos) y el seguimiento a los 3 y 6 meses (después de los recambios plasmáticos).

Tabla 1: Test cognitivo MMSE.

25

Se expresan las diferencias entre las valoraciones cognitivas del seguimiento a 3 y 6 meses respecto al basal.

(El resultado es mejor cuando las diferencias son más positivas)

30

Tabla 1

Test MMSE	Control Paciente 1	Control Paciente 8	Paciente 7	Paciente 9	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
Nº de Recambios Plasmáticos	0	0	3	3	4	4	5	5	5
Seguimiento a 3 meses respecto a basal	-2	1	1	-2	-2	2	5	4	6
Seguimiento a 6 meses respecto a basal	-7	2	4	-6	1	2	1	6	5

Tabla 2: Test cognitivo Adas-Cog.

Se expresan las diferencias entre las valoraciones cognitivas del seguimiento a 3 y 6 meses respecto al basal.

5 (El resultado es mejor cuando las diferencias son más negativas)

Tabla 2

Test Adas	Control Paciente 1	Control Paciente 8	Paciente 7	Paciente 9	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
Nº de Recambios Plasmáticos	0	0	3	3	4	4	5	5	5
Seguimiento a 3 meses respecto a basal	1	-2	0	-1	5	-8	-1	-5	-6
Seguimiento a 6 meses respecto a basal	5	0	-3	5	-2	-1	2	-1	-5

10 En la Tabla 1, podemos observar que los pacientes que han recibido 4 o más recambios plasmáticos han mejorado en la puntuación del MMSE (diferencia de 1 a 6 puntos positivos).

En la Tabla 2 también se puede observar una mejoría de la puntuación (diferencia de más de 2 puntos negativos) para el test Adas-Cog.

15 Cabe destacar que la valoración neuropsicológica se considera muy relevante en algunos pacientes y se refleja en el MMSE con diferencias positivas de hasta 5 y 6 puntos (pacientes 5 y 6, sometidos a 5 recambios plasmáticos).

20 Así pues, de los resultados cognitivos de los tests neuropsicológicos (MMSE y Adas-Cog), se observa una mejoría clínica importante en los pacientes que han recibido 4 o más recambios plasmáticos. Además, en los pacientes sometidos a 5 recambios, la mejoría parece ser más acusada.

25 Por lo tanto, en la presente invención se da a conocer una nueva terapia utilizando el recambio plasmático para personas afectadas de desórdenes cognitivos, especialmente la enfermedad de Alzheimer, o para aquellas a las que se sospecha que pueden ser afectadas por dicha enfermedad. El régimen de plasmaféresis ha de ser intenso (exhaustivo) y no se puede controlar con la medida de los valores de amiloide-beta plasmático e implica la reposición del volumen plasmático con soluciones terapéuticas que contienen albúmina humana. La eficacia y repetición del tratamiento se establece por neuroimagen y valoración neuropsicológica. También se da a conocer un tratamiento terapéutico para pacientes afectados por la enfermedad de Alzheimer o pacientes diagnosticados de dicha enfermedad que están en fases iniciales de la enfermedad, o en aquellos en los que se identifican otros factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, comprendiendo el someter al paciente a recambio plasmático con albúmina en una serie de sesiones, preferentemente más de tres, extendiéndose a un período comprendido entre varios días y varias semanas, preferentemente un máximo de tres semanas aproximadamente. Se pueden conseguir ventajas adicionales utilizando un volumen de recambio similar al volumen de plasma del paciente. Igualmente, se pueden conseguir también ventajas adicionales utilizando una albúmina con mayor capacidad de enlace de sustancias que la formulada según Farmacopea Europea, ya que es posible que la sintomatología de los desórdenes cognitivos, incluida la enfermedad de Alzheimer, esté mediada por sustancias con capacidad de unión a la albúmina plasmática, como son, por ejemplo, los metales mencionados anteriormente (Cu, Fe y Zn) de los que puede depender la agregación del amiloide Beta en el cerebro. Esta albúmina con mayor capacidad de enlace podría ser obtenida, por ejemplo, según muestra la PCT 2004/071524, que se incorpora a la actual a título de referencia. En esta albúmina se evita en su formulación el uso de estabilizantes que provoquen una reducción de la capacidad de enlace de la misma.

45 Las investigaciones y realizaciones que se han descrito no son limitativas. Diferentes cambios y alteraciones basadas en lo que se ha dado a conocer en la presente descripción y reivindicaciones se encuentran dentro de las capacidades de los expertos en la materia y se prevé que están comprendidas en el ámbito de esta Patente.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Utilización de albúmina humana para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes afectados por desórdenes cognitivos o que presentan riesgo de desarrollarlos, sin dependencia del contenido de A β en sangre del paciente.
- 10 2. Utilización, según la reivindicación 1, en la que el medicamento adopta la forma de solución para recambio plasmático.
- 10 3. Utilización, según la reivindicación 1, en la que el medicamento adopta la forma de solución para utilización intravenosa.
- 15 4. Utilización, según las reivindicaciones anteriores, en el que la albúmina está inicialmente a una concentración comprendida entre el 4% (p/v) y 25% (p/v).
- 15 5. Utilización, según la reivindicación 4, en la que la albúmina utilizada está a una concentración comprendida entre el 4,5% (p/v) y 5,5% (p/v).
- 20 6. Utilización, según las reivindicaciones anteriores, en la que la albúmina utilizada tiene una capacidad de enlace superior al de la albúmina terapéutica formulada según Farmacopea Europea.
- 20 7. Utilización, según las reivindicaciones anteriores, en la que el desorden cognitivo es la enfermedad de Alzheimer.