

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 554 830**

51 Int. Cl.:

A01N 29/02 (2006.01)

A61K 31/02 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2009 E 09798325 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.09.2015 EP 2309849**

54 Título: **Procedimiento para tratar lesiones cerebrales traumáticas**

30 Prioridad:

18.07.2008 US 135354 P

15.04.2009 US 212721 P

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

23.12.2015

73 Titular/es:

TENAX THERAPEUTICS, INC. (50.0%)
One Copley Parkway, Suite 490
Morrisville, NC 27560, US y
VIRGINIA COMMONWEALTH UNIVERSITY
(50.0%)

72 Inventor/es:

BULLOCK, M. ROSS;
SPIESS, BRUCE y
THOMPSON, DEBORAH P.

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 554 830 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

Procedimiento para tratar lesiones cerebrales traumáticas

Antecedentes de la invención

5 La lesión cerebral traumática (LCT) puede producirse a causa de un traumatismo cerrado (accidente con vehículo a motor (AVM), caídas o cualquier otro golpe en la cabeza), lesión penetrante (herida de bala a alta velocidad) o lesión por explosión. El impacto de un traumatismo cerrado o una lesión por bala o por explosión produce la destrucción inmediata de neuronas, axones y vasos. La cantidad de daño tisular inmediato es muy variable en función de la transferencia de energía en el punto del impacto y del estado médico de la víctima. En la población civil se producen al menos 200.000 – 300.000 LCT por traumatismo cerrado al año. La mayoría de estas son AVM, caídas inducidas (particularmente en jóvenes y lesiones deportivas), pero las lesiones por balas también pueden sumar al menos 25.000 más.

15 Las lesiones por explosión son el único mayor asesino de la “Guerra del terror”. Las muertes son aproximadamente 4.000 y quizá 300.000 han sufrido uno o más acontecimientos de LCT por lesión por explosión. En las lesiones por explosión la comunidad de investigación médica militar acaba de empezar a estudiar los mecanismos y la capacidad de predicción de la lesión. Los efectos de las múltiples lesiones por explosión subletales en el cerebro y/o la médula espinal no se conocen. Se sabe que después de la LCT y la lesión de la médula espinal se produce una serie continua de acontecimientos que da lugar a daños tisulares durante los siguientes 7 – 10 días. La lesión inicial inicia acontecimientos celulares de flujo de calcio, pérdida de iones, apoptosis celular, insuficiencia vascular, activación de neutrófilos, formación de coágulos, edema etc. Todos estos mecanismos alimentan aún más la apoptosis neuronal y los mecanismos de muerte celular que perpetúan el ciclo.

20 Kwon Taek Hyun et al. divulgan los efectos del bromuro de perfluorooctilo evaluados en modelos de hematoma subdural agudo (HSD) en ratas. ("Effect of perfluorocarbons on brain oxygenation and ischemic damage in an acute subdural hematoma model in rats", JOURNAL OF NEUROSURGERY OCT 2005 LNKD-PUBMED:16266056, vol. 103, n.º: 4, octubre de 2005 (2005 – 10), páginas 724 – 730).

25 Daugherty, Wilson P et al. divulgan los efectos del bromuro de perfluorooctilo evaluados en modelos de lesión por percusión de fluidos en ratas. ("Perfluorocarbon emulsion improves cerebral oxygenation and mitochondrial function after fluid percussion brain injury in rats.", NEUROSURGERY MAYO 2004 LNKD-PUBMED:15113478, vol. 54, n.º: 5, mayo de 2004 (2004 – 05), páginas 1223 – 1230).

30 Woitzik, Johannes et al. divulgan un estudio en el que se encuentra que Oxycyte disminuye los daños cerebrales isquémicos en un modelo de oclusión permanente de la arteria cerebral media (ACM) en ratas. ("Early administration of a second-generation perfluorochemical decreases ischemic brain damage in a model of permanent middle cerebral artery occlusion in the rat.", NEUROLOGICAL RESEARCH JUL 2005 LNKD-PUBMED: 15978177, vol. 27, n.º: 5, julio de 2005(2005 – 07), páginas 509 – 515).

35 Yang, Zhong-Jin et al. divulgan un estudio en el que la hemodilución isovolémica con Oxycyte acompaña un mayor contenido de oxígeno en circulación frente al control. ("The effect of isovolemic hemodilution with Oxycyte, a perfluorocarbon emulsion, on cerebral blood flow in rats", PLOS ONE 2008 LNKD-PUBMED:18431491, vol. 3, n.º: 4, 2008, página E2010).

Sumario de la invención

40 La solicitud sujeto proporciona perfluorocarbono para su uso en el tratamiento de lesiones cerebrales traumáticas en un sujeto humano, en el que el perfluorocarbono es perfluoro-terc-butilciclohexano.

La solicitud sujeto también proporciona el uso de perfluoro-terc-butilciclohexano en la fabricación de un medicamento para tratar a un sujeto que sufre lesión del sistema nervioso central, en el que la lesión del sistema nervioso central es lesión cerebral traumática.

45 La solicitud sujeto también proporciona una composición farmacéutica que comprende perfluoro-terc-butilciclohexano para su uso en el tratamiento de un sujeto que sufre lesión del sistema nervioso central, en el que la lesión del sistema nervioso central es lesión cerebral traumática.

Breve descripción de las figuras

50 **Figura 1.** Muestra la tensión de oxígeno tisular media ($ptiO_2$) en pacientes con lesión cerebral traumática n.º: 1 – 4 (barras de color gris oscuro) en el ejemplo 1 que reciben FiO_2 (fracción de oxígeno inspirado) de 0,5 y pacientes n.º: 5 – 8 (barras de color gris claro) que reciben FiO_2 de 1,0 4 horas antes de comenzar la infusión de Oxycyte® (perfluoro-terc-butilciclohexano). La FiO_2 se mantuvo durante 12 horas y después se ajustó de acuerdo con el análisis de los gases en sangre. Unos minutos después de comenzar la infusión de Oxycyte®, la $ptiO_2$ aumentó a 23 ± 9 mmHg y 27 ± 14 mmHg en el 1º y 2º grupo respectivamente y alcanzó niveles estables a 28 ± 1 mmHg durante

48 horas.

5 **Figuras 2A–2C.** (2A–2C) Muestran que las enzimas hepáticas en los pacientes analizados del ejemplo 1 permanecía estables, a excepción de la ALT (2C), que aumentó de 39 ± 6 U/l a 83 ± 20 U/l en 5 días y la fosfatasa alcalina (2B), que aumentó de 185 ± 30 U/l a 699 ± 410 en 7 días. La globulina, albúmina, bilirrubina proteínas totales (total, conjugada y sin conjugar) permanecieron dentro de los límites normales.

Figuras 3A–3D. Esta figura muestra los efectos de Oxycyte® (perfluoro–terc–butilciclohexano) sobre los recuentos de glóbulos blancos (3A), hemoglobina (3B), hematocrito (3C) y plaquetas (3D) en los pacientes analizados del ejemplo 1. Los límites normales de los valores están sombreados en gris, el grupo control es la línea negra en cada gráfico (n=36), Oxycyte® es la línea gris en cada gráfico (n=8).

10 **Figuras 4.** Diagrama de opción de escalada de dosis del ejemplo 2.

Descripción detallada de la invención

Realizaciones de la invención

15 La solicitud sujeto proporciona perfluorocarbono para su uso en el tratamiento de lesiones del sistema nervioso central en un sujeto humano, en el que el perfluorocarbono es perfluoro-terc-butilciclohexano y la lesión del sistema nervioso central es una lesión cerebral traumática. En otra realización, la lesión cerebral traumática es una lesión cerebral traumática no penetrante y grave.

20 En una realización, el sujeto tuvo una puntuación en la escala del coma de Glasgow de 3 – 9 antes de la administración del perfluorocarbono. En otra realización, el sujeto tuvo una puntuación en la escala del coma de Glasgow de 3 – 8 antes de la administración del perfluorocarbono. En otra realización, el sujeto tuvo una puntuación en la escala del coma de Glasgow de 4 – 9 antes de la administración del perfluorocarbono.

25 En una realización, tras la administración del perfluorocarbono, el resultado funcional del sujeto mejora, la probabilidad de supervivencia del sujeto aumenta, la tensión de oxígeno en un tejido neuronal del sistema nervioso central del sujeto aumenta, la progresión del daño, o el daño isquémico, o el daño isquémico secundario, al sistema nervioso central del sujeto se reduce y/o la pérdida de tejido neuronal en el sistema nervioso central del sujeto se reduce.

En una realización, el daño isquémico es daño cerebral isquémico. En otra realización, el daño isquémico es daño espinal isquémico. En una realización, el tejido neuronal es tejido cerebral. En otra realización, el tejido neuronal es tejido espinal.

30 En una realización, la tensión de oxígeno en el tejido neuronal del sujeto aumenta. En otra realización, el tejido neuronal es tejido cerebral. En otra realización, el tejido neuronal es tejido espinal.

En una realización, el resultado funcional en el sujeto se evalúa mediante la puntuación de la escala del coma de Glasgow o la puntuación en la escala de resultados ampliada de Glasgow.

35 En una realización, la tensión de oxígeno aumenta de inferior a 25 mmHg a 27 mmHg o superior. En otra realización, la tensión de oxígeno aumenta en un 10 – 50 % con respecto a un sujeto al que no se ha administrado el perfluorocarbono. En otra realización, la tensión de oxígeno aumenta en un 25 – 50 % con respecto a un sujeto al que no se ha administrado el perfluorocarbono. En otra realización, la tensión de oxígeno aumenta en un 35 – 50 % con respecto a un sujeto al que no se ha administrado el perfluorocarbono. En otra realización, la tensión de oxígeno aumenta en un 45 – 50 % con respecto a un sujeto al que no se ha administrado el perfluorocarbono.

40 En una realización, la tensión de oxígeno se incrementa durante 24 horas o más. En otra realización, la tensión de oxígeno se incrementa durante 36 horas o más.

En una realización, el perfluorocarbono se administra al sujeto en un plazo de 12 horas después de la lesión del sistema nervioso central.

45 En una realización, los usos descritos anteriormente comprenden además la administración al sujeto de oxígeno por inhalación, en el que la fracción de oxígeno inspirado es 21 % - 100 %. En otra realización, la fracción de oxígeno inspirado es 50 %. En otra realización, el oxígeno es hiperbárico. En otra realización, se administra oxígeno al sujeto durante 2 horas antes de la administración del perfluorocarbono. En otra realización más, se administra oxígeno al sujeto durante 24 horas después de la administración del perfluorocarbono.

En una realización, el perfluorocarbono se administra por vía intratecal. En otra realización, el perfluorocarbono se administra por vía intravenosa.

50 En una realización, la temperatura del perfluorocarbono administrada es de 0,1 °C a 5,0 °C por debajo de la

temperatura corporal del sujeto.

En una realización, el perfluorocarbono se encuentra en una emulsión de perfluorocarbono. En otra realización, la emulsión de perfluorocarbono tiene un tamaño de partícula de 0,3 micrómetros o menos. En otra realización más, la emulsión de perfluorocarbono tiene un tamaño de partícula de 0,05 – 0,1 micrómetros.

- 5 En una realización, la emulsión de perfluorocarbono es una emulsión de fosfolípido de yema de huevo tamponada en un medio isotónico.

En una realización, la emulsión de perfluorocarbono lleva 42,5 ml de oxígeno o más y 195,5 ml de dióxido de carbono o más por 100 ml de emulsión de perfluorocarbono. En otra realización, la emulsión de perfluorocarbono lleva 43 ml de oxígeno o más y 196 ml de dióxido de carbono o más por 100 ml de emulsión de perfluorocarbono.

- 10 En una realización, se administran al sujeto 0,5 – 3,5 ml de emulsión de perfluorocarbono por kilogramo de peso corporal del sujeto. En otra realización, se administran al sujeto 1,0 – 3,0 ml de emulsión de perfluorocarbono por kilogramo de peso corporal del sujeto. En otra realización más, se administran al sujeto 3,0 ml de emulsión de perfluorocarbono por kilogramo de peso corporal del sujeto.

- 15 En una realización, la emulsión de perfluorocarbono se administra al sujeto a una velocidad de 10 - 20 ml / min. En otra realización, la emulsión de perfluorocarbono se administra al sujeto a una velocidad de 15 ml / min.

En una realización, se administran al sujeto 0,3 – 2,1 g de perfluorocarbono por kilogramo de peso corporal del sujeto. En otra realización, se administran al sujeto 0,6 – 1,8 g de perfluorocarbono por kilogramo de peso corporal del sujeto. En otra realización más, se administran al sujeto 1,8 g de perfluorocarbono por kilogramo de peso corporal del sujeto.

- 20 En una realización, el perfluorocarbono se administra al sujeto a una velocidad de 6,0 – 12,0 g/min. En otra realización, el perfluorocarbono se administra al sujeto a una velocidad de 9,0 g / min.

En una realización, la administración del perfluorocarbono no aumenta la generación de radicales libres en un tejido neuronal del sujeto. En otra realización, los usos anteriormente descritos comprenden además administrar al sujeto un anticoagulante y / o antiinflamatorio.

- 25 En una realización, el sujeto es un ser humano.

La solicitud sujeto también proporciona el uso de perfluoro-terc-butilciclohexano en la fabricación de un medicamento para tratar a un sujeto que sufre lesión del sistema nervioso central, en el que la lesión del sistema nervioso central es lesión cerebral traumática.

Para estos usos, son aplicables otras formas de realización descritas en el presente documento.

- 30 La solicitud sujeto también proporciona una composición farmacéutica que comprende perfluoro-terc-butilciclohexano para su uso en el tratamiento de un sujeto que sufre lesión del sistema nervioso central, en el que la lesión del sistema nervioso central es lesión cerebral traumática.

Para estas composiciones farmacéuticas, son aplicables otras formas de realización descritas en el presente documento.

- 35 Todas las combinaciones de los diversos elementos están dentro del alcance de la invención.

Términos

Tal como se utiliza en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, cada uno de los siguientes términos tendrá la definición que se establece a continuación.

- 40 Tal como se usa en el presente documento, "la administración de" un agente, por ejemplo, un perfluorocarbono ("PFC"), puede realizarse usando cualquiera de los diversos procedimientos o sistemas de administración conocidos por los expertos en la técnica. La administración se puede realizar, por ejemplo, por vía intravenosa (incluyendo intraarterial), o intratecal.

- 45 "Acontecimiento adverso" o "AA" significa cualquier incidencia médica perjudicial en un sujeto del ensayo clínico al que se ha administrado un medicamento y que no tiene una relación casual con el tratamiento. Por tanto un acontecimiento adverso puede ser cualquier signo, síntoma o enfermedad desfavorable e indeseado incluido un hallazgo de laboratorio anormal, síntoma o enfermedad asociado temporalmente con el uso de un medicamento en investigación, esté o no relacionado con el medicamento en investigación. "AAG" significa acontecimiento adverso grave.

"Sistema nervioso central" o "SNC" significará el cerebro y la médula espinal de un sujeto.

Traumatismo "cerebral cerrado" o lesión "no penetrante" es una lesión en el cerebro en la que no se ha producido penetración del cráneo.

5 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "eficaz", como en una cantidad eficaz para lograr un fin se refiere a la cantidad de un componente que es suficiente para producir una respuesta terapéutica deseada sin provocar efectos secundarios adversos indebidos (tales como toxicidad, irritación o respuesta alérgica) acorde con una relación beneficio / riesgo razonable cuando se utiliza de acuerdo con la presente divulgación. Por ejemplo, una cantidad eficaz para tratar la lesión del SNC en un tejido de un paciente sin causar efectos secundarios adversos indebidos. La "cantidad eficaz" específica variará con factores tales como la afección particular que se esté tratando, el estado físico del paciente, el tipo de mamífero que se esté tratando, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente (si la hay) y las formulaciones específicas empleadas y la estructura de los compuestos o sus derivados.

15 "Emulsión" significará una mezcla de dos líquidos inmiscibles. Las emulsiones son coloides en los que las dos fases del coloide (es decir, la fase dispersa y la fase continua) son líquidas y un líquido (la fase dispersa) está disperso en el otro líquido (la fase continua). El líquido de la fase dispersa puede estar en forma de partículas suspendidas en el líquido de la fase continua. En una realización de la presente invención, la emulsión es una emulsión de perfluorocarbono y los dos líquidos inmiscibles de la emulsión de perfluorocarbono son perfluoro-terc-butilciclohexano y fosfolípidos de yema de huevo. "Emulsión de perfluorocarbono" es un aceite fluorado inerte en forma de emulsión que contiene un perfluorocarbono y que tiene solubilidad en los gases respiratorios. Las emulsiones de perfluorocarbono se pueden hacer utilizando técnicas estándar conocidas en la materia con un perfluorocarbono de elección.

20 "Fracción de oxígeno inspirado" o "FiO₂" es la cantidad de oxígeno en el aire suministrado a un sujeto. La FiO₂ se expresa como un número de 0 (0 %) a 1 (100 %). La FiO₂ del aire ambiente normal es 0,21 (21 %), es decir, 21 % del aire ambiente normal es oxígeno.

25 "Resultado funcional" mide el grado de recuperación de un sujeto de una lesión o trastorno determinado, por ejemplo, de una lesión del sistema nervioso central, en particular, una lesión cerebral traumática. El resultado funcional de las lesiones cerebrales traumáticas a menudo se mide mediante Escala del coma de Glasgow y los resultados de la escala ampliada de Glasgow que se describen a continuación.

30 La "Escala del coma de Glasgow" o "GCS" se entenderá como la escala neurológica utilizada para determinar la mejor respuesta ocular, la mejor respuesta verbal, la mejor respuesta motora (véase, Teasdale G., Jennett B., LANCET (ii) 81 – 83, 1974.). Es un sistema de puntuación utilizado ampliamente para cuantificar el nivel de la conciencia después de una lesión cerebral traumática. La puntuación total es la suma de las puntuaciones en tres categorías:

Escala del coma de Glasgow

Respuesta de apertura de los ojos	Espontánea, abre con parpadeo en el momento basal	4 puntos
	Abre con la orden verbal, habla o gritos	3 puntos
	Abre con estímulo doloroso, no aplicado a la cara	2 puntos
	Ninguno	1 punto
Respuesta verbal	Orientado	5 puntos
	Conversación confusa pero capaz de responder a las preguntas	4 puntos
	Respuestas inadecuadas, palabras distinguibles	3 puntos
	Habla incomprensible	2 puntos
	Ninguno	1 punto
Respuesta motora	Obedece órdenes de movimiento	6 puntos
	Movimiento intencionado como respuesta a estímulo doloroso	5 puntos
	Retira como respuesta al dolor	4 puntos
	Flexión anormal (espástica), postura de descorticación	3 puntos

	Respuesta de extensión (rigidez), postura de decerebración	2 puntos
	Ninguno	1 punto

La Escala del coma de Glasgow proporciona una puntuación en el intervalo de 3 – 15. La puntuación de la GCS más baja posible de 3 representa coma profundo o muerte, mientras que la puntuación de la GCS más alta posible de 15 representa una persona totalmente despierta. En general, la lesión cerebral se clasifica como: grave, con GCS ≤ 8, también una definición generalmente aceptada de un estado de coma; moderado, GCS 9 – 12; y menor / leve, GCS ≥ 13. La GCS se trata adicionalmente en Jennett, B. (2005) "Development of Glasgow Coma and Outcome Scales" Nepal Journal of Neuroscience, 2:24 – 28.

La "Escala de resultados extendida de Glasgow" o "GOS-E" es la escala desarrollada para abordar las limitaciones de la escala del coma de Glasgow original, incluyendo el uso de categorías generales que son insensibles a cambios y dificultades con fiabilidad debido a la falta de un formato de entrevista estructurada. Los estudios han encontrado que la el GOS-E es más sensible a los cambios que la GCS original, particularmente en el de LCT leve o moderada. (Levin, 2001). La GOS-E extiende las 5 categorías de la GCS original a 8. Las 8 categorías son: muerto, estado vegetativo, discapacidad grave baja, discapacidad grave alta, discapacidad moderada baja, discapacidad moderada alta, recuperación buena baja y recuperación buena alta. Para mejorar la fiabilidad de la clasificación se proporciona una entrevista estructurada. La GOS-E se trata además en Wilson, JTL, et al. (1998) "Structured Interviews for the Glasgow Outcome Scale: Guidelines for Their Use" J. Neurotrauma, 15(8):573 – 585.

"Isquemia" significa la restricción de la irrigación sanguínea, por lo general debido a factores en los vasos sanguíneos, con daño o disfunción tisular resultante. Cuando ocurre en el cerebro (en el caso de la isquemia cerebral), isquemia significa que el flujo sanguíneo al cerebro es insuficiente para satisfacer la demanda metabólica. Esto da lugar a un suministro deficiente de oxígeno o hipoxia cerebral y por lo tanto, a la muerte de tejido cerebral o infarto cerebral / accidente cerebrovascular isquémico. A menos que se especifique lo contrario, la isquemia, como se usa en el presente documento, se refiere tanto a la "isquemia primaria" como a la "isquemia secundaria".

"Primaria" y "secundaria" son clasificaciones para los procesos de lesiones que se producen en la lesión cerebral. En la LCT, la lesión primaria se produce durante la agresión inicial y es el resultado del desplazamiento de las estructuras físicas del cerebro. La lesión secundaria se produce gradualmente y puede implicar una serie de procesos celulares. La lesión secundaria, que no está causada por daño mecánico inicial, puede ser el resultado de la lesión primaria o ser independiente de la misma.

Por tanto, "isquemia primaria" es la restricción del suministro de oxígeno resultado directamente de la lesión inicial en el cerebro, mientras que "isquemia secundaria" es la restricción del suministro de oxígeno resultado del proceso iniciado por la lesión inicial, por ejemplo por complicaciones de la lesión inicial y puede afectar a tejidos que no habían sido dañados en la lesión primaria. La clasificación primaria y secundaria de la LCT se trata con detalle en Silver, J., et al. (2005) "Neural Pathology" Textbook Of Traumatic Brain Injury. Washington, DC: American Psychiatric Association. Capítulo 2, pág. 27 – 33.

"Probabilidad de supervivencia" significa la probabilidad de un sujeto de sobrevivir a la lesión. La probabilidad de la supervivencia se correlaciona inversamente con la tasa de mortalidad de una población que sufre la misma afección y que recibe el mismo tratamiento.

"Oxycyte®" es un portador de oxígeno de emulsión de perfluorocarbono ("PFC"). El ingrediente activo en Oxycyte®, perfluoro-terc-butilciclohexano (C₁₀F₂₀, PM-500), también conocido como F-terc-butilciclohexano, es un PFC alicíclico saturado. El perfluoro-terc-butilciclohexano es una molécula no lipófila, no hidrosoluble, completamente inerte e incolora, que es dos veces más densa que el agua y hierve a 147 °C.

Las propiedades físicas del perfluoro-terc-butilciclohexano son las siguientes:

Fórmula molecular	C ₁₀ F ₂₀
Peso molecular (g/mol)	500,08
Estado físico a temperatura ambiente.	Líquido
Densidad (g/ml)	1,97
Punto de ebullición (°C)	147
Presión de vapor a 25 °C (mmHg)	3,8 mmHg
Presión de vapor a 37 °C (mmHg)	4,4 mmHg
Viscosidad cinemática (cP)	5,378

Índice de refracción a 20 °C	1,3098
Momento dipolar calculado (Debye)	0,287
Tensión superficial calculada (dinas/cm)	14,4

5 El perfluoro-terc-butilciclohexano lleva aproximadamente 43 ml de oxígeno por 100 ml de PFC y 196 ml de CO₂ por 100 ml de PFC. Para ser fisiológicamente compatible el PFC en Oxycyte® se emulsiona con fosfolípidos de yema de huevo.

10 Como se ha formulado y fabricado, Oxycyte® es una emulsión apirógena estéril que consiste en partículas submicrométricas (diámetro medio 200 – 250 nanómetros) de perfluoro-terc-butilciclohexano en un medio acuoso que es isotónico y tamponado levemente hasta un intervalo de pH neutro. La composición de la 60 % p / v de la emulsión se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: Composición de Oxycyte® 60 % p/v

Componente	mg/ml
Perfluoro-terc-butilciclohexano	600,0
Fosfato sódico monobásico monohidrato	0,52
Fosfato sódico dibásico heptahidrato	3,55
Glicerina	12,7
Edetato de calcio disodio dihidrato	0,2
Fosfolípido de yema de huevo	40,0
Vitamina E (dl-alfa-tocoferol)	0,05
Agua para inyectables (WFI)	638,7

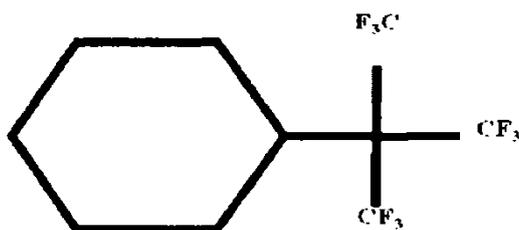
15 En el cuerpo la emulsión de PFC es capaz de cargar y descargar oxígeno y CO₂ de manera más eficiente que la sangre y este proceso está mediado por el gradiente de concentración (la ley de Henry). Debido a que la mediana del tamaño de las gotitas de PFC es de aproximadamente 40 – 50 veces más pequeña que un eritrocito, Oxycyte® es capaz de oxigenar los tejidos con capilares estrechados, como ocurre en las contusiones cerebrales. Oxycyte® permanece en la circulación durante de 20 a 24 horas después de una sola infusión rápida de 30 minutos de 3 ml / kg. Los PFC se eliminan de la sangre cuando los macrófagos limpian las partículas lipídicas. Esto es muy similar a la forma en que los intralípidos se transportan desde el torrente sanguíneo. Los PFC se depositan en el hígado y el bazo. La emulsión lipídica se rompe lentamente y libera despacio los PFC para llevarlos a los pulmones en varias proteínas y lípidos, en los que se respiran como vapor incoloro, inodoro e insípido. En los primates no humanos, se encontró que la semivida de PFC en el hígado y el bazo estaba relacionada con la dosis: a una dosis de 1,8 g / kg (3 ml / kg), la semivida es de aproximadamente 12 horas.

25 "Tensión de oxígeno" o "tensión de oxígeno tisular" denota PTiO₂ o simplemente TiO₂. La tensión de oxígeno tisular es la presión parcial local medida directamente de oxígeno en un tejido específico. La tensión de oxígeno tisular en el cerebro puede medirse mediante el sensor de oxígeno LICOX® Brain, que es una técnica de monitorización clínica aprobada por la FDA, que está respaldada por las Directrices AANS para el control de la LCT.

"Lesión cerebral traumática" o "LCT" significará lesión del sistema nervioso central, es decir destrucción neuronal, axonal, glial y/o vascular del SNC, a causa de un impacto. Tales impactos incluyen impactos cerrados, lesiones de bala o lesiones por explosión.

30 La "LCT grave" se define como una lesión cerebral que da lugar a una pérdida de la conciencia de más de 6 horas y una puntuación en la escala del coma de Glasgow de 3 a 8.

El perfluoro-terc-butilciclohexano (C₁₀F₂₀) está disponible como, por ejemplo, Oxycyte® de Oxygen Biotherapeutics Inc., Costa Mesa, California. En una realización, el perfluoro-terc-butilciclohexano tiene la siguiente estructura:



Las emulsiones de PFC inyectables pueden comprender excipientes tales como agentes que alteran la solubilidad (por ejemplo, etanol, propilenglicol y sacarosa) y polímeros (por ejemplo, policaprolactonas y PLGA), así como compuestos farmacéuticamente activos. Las emulsiones de PFC pueden comprender también otros vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para la administración intravenosa o intratecal.

Las emulsiones de perfluorocarbonos de los procedimientos y usos de la invención incluyen emulsiones de perfluorocarbonos en agua que comprenden una fase acuosa continua y una fase discontinua de perfluorocarbonos. Las emulsiones incluyen típicamente emulsionantes, tampones, agentes osmóticos y electrolitos. Los perfluorocarbonos están presentes en la emulsión de aproximadamente 5 % a 130 % p / v. Las realizaciones incluyen al menos aproximadamente 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 % y 85 % p / v. Un 60 % en p / v de la emulsión de F-terc-butilciclohexano puede usarse como la emulsión de perfluorocarbono en una realización. Las realizaciones también incluyen una emulsión de fosfolípidos de yema de huevo tamponada en un medio isotónico en el que el perfluorocarbono está presente en la emulsión de aproximadamente 5 % a 130% en p / v. Las realizaciones incluyen al menos aproximadamente 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 % y 85 % en p / v. Un 60 % en p / v de la emulsión de F-terc-butilciclohexano se puede utilizar como la emulsión de perfluorocarbono en una realización de una emulsión de fosfolípidos de yema de huevo tamponada en un medio isotónico.

La composición empleada en los usos descritos en el presente documento puede comprender un aditivo farmacéuticamente aceptable.

Se entiende que cuando se proporciona una serie de parámetros, todos los números enteros dentro de ese intervalo y décimas de los mismos, también son proporcionados por la invención. Por ejemplo, "10 – 50 %" incluye 10,0 %, 10,1 %, 10,2 %, 10,3 %, 10,4 % etc. hasta 50,0 %.

Todas las combinaciones y subcombinaciones de los diversos elementos de los procedimientos descritos en el presente documento están previstos y están dentro del alcance de la invención.

La presente invención se entenderá mejor por referencia a los Detalles Experimentales siguientes, pero los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que los experimentos específicos detallados son solo ilustrativos de la invención como se describe más completamente en las reivindicaciones que siguen más adelante.

Detalles experimentales

Ejemplo 1

La clave para la intervención y rescatar las neuronas y axones individuales es proporcionar el oxígeno adecuado a los tejidos en riesgo lo más rápidamente posible después de la lesión. A medida que el ciclo de la muerte celular, inflamación, apoptosis, edema, etc. continúa sucesivamente, más y más células se dañan y mueren. Por lo tanto, cuanto antes se pueda intervenir liberando oxígeno a las células en situación de riesgo, se salva a un mayor número de células y más rápido.

En el sistema nervioso central (SNC), las células del tejido mueren rápidamente cuando ha desaparecido todo el oxígeno. Cada célula que muere puede traducirse en un circuito que no puede completarse. Actualmente, el tejido del SNC no puede regenerarse mediante intervención médica. La intervención temprana para salvar el máximo número de células representa una manera muy real de disminuir la gravedad de las lesiones y mejorar los resultados para los pacientes.

Aproximadamente 1/3 de los pacientes con lesión cerebral grave muestran una reducción de la tensión de oxígeno 25 mmHg de $ptiO_2$ durante las primeras 6 a 24 horas después de la lesión, a menudo debido a la reducción del flujo sanguíneo cerebral (FSC) causada, por ejemplo, por el estrechamiento de los vasos, que puede conducir a daño cerebral postraumático y a un resultado significativamente peor (Zauner, 1997; Zauner, 1997). Por lo tanto, la prevención de la isquemia secundaria por la mejora la liberación temprana de O_2 debería suponer un gran beneficio (Kwon, 2005).

Los perfluorocarbonos tienen la capacidad de disolver grandes cantidades de gases, incluyendo el oxígeno y el

dióxido de carbono. El oxígeno se disuelve físicamente en las emulsiones de perfluorocarbono y se libera un 90 % - 100 % por difusión simple en respuesta a la baja pO_2 tisular según la ley de Henry. Las emulsiones de perfluorocarbono (PFC) son aceites fluorados inertes con una mayor solubilidad de los gases respiratorios. El PFC se creó durante el Proyecto Manhattan para su uso como un agente aislante líquido con uranio 238. Se observó durante el proyecto que el PFC puro, siendo no solo inerte y no reactivo con cualquier otro compuesto, poseía una característica única en cuanto a que el oxígeno era profundamente más soluble que en los medios de comunicación a base de agua. Desde la década de 1960 a la actualidad se ha creado, patentado y analizado una serie de emulsiones de PFC en estudios con animales así como en medicina humana. En 1990, Fluosol-DA-20 %, una emulsión de PFC de 10 % v/v de primera generación fue aprobado por la United States Food and Drug Administration para la prevención de la isquemia miocárdica durante la angioplastia con balón.

El PFC Oxycyte® no solo lleva oxígeno como tercer compartimento (siendo los eritrocitos y plasma disueltos los otros dos) sino que potencia espectacularmente la liberación de oxígeno desde los glóbulos rojos a los tejidos. La difusión de oxígeno se multiplica por 50 en algunos estudios lo que hace que los PFC sean supercargadores de oxígeno. Las emulsiones de PFC están hechas de PFC puro dentro de membranas lipídicas con un tamaño de partícula menor que los eritrocitos (0,05 – 0,1 micrómetros). Este tamaño de partícula pequeño permite que las partículas de PFC fluyan a áreas donde la perfusión de eritrocitos se bloquea por el edema, coagulación y/o inflamación. Dado el pequeño tamaño de partícula, acoplado con una mayor capacidad de difusión de oxígeno, el oxígeno se puede administrar a los tejidos con un hilo de flujo muy bajo. Se sabe que el PFC aumenta el flujo sanguíneo cerebral y también disminuye las reacciones inflamatorias. Además, el PFC tiene una capacidad de transporte de gas potenciada para CO_2 así como el óxido nítrico. Estas observaciones de investigación pueden desempeñar un papel en el rescate de células del sistema nervioso central dañadas.

En este estudio se identifica que el oxígeno puede liberarse a los tejidos solo con flujo de plasma (que contenía PFC). La invención implica el uso de emulsión de PFC y todas las demás terapias de combinación intravenosas que contienen PFC (añade otra protección cerebral, reducción de la inflamación o compuestos anticoagulantes) como terapia para el tratamiento y/o la prevención de la lesión del sistema nervioso central en la LCT y la lesión de la médula espinal. Cuando antes se intervenga con infusión de PFC por vía intravenosa (i.v.) o intratecal puede mejorar/rescatar la mayor cantidad de tejido. El PFC se puede usar junto con o sin concentración de oxígeno inhalado añadido. Se puede usar con liberación de oxígeno hiperbárico también.

El uso específico de la emulsión de PFC Oxycyte® de 3ª generación se divulga en el presente documento, pero la invención no se limita a esta composición.

Cabe señalar que las emulsiones de PFC liberan todavía más gas cuando se enfrían. Por lo tanto, la utilización de enfriamiento de la emulsión de PFC antes de o durante el acto de infusión en el cuerpo también puede ser un complemento y parte de la divulgación de la invención también.

Procedimientos:

Nueve pacientes con traumatismo craneal cerrado grave con una puntuación inicial de la escala del coma de Glasgow (GCS) de 3 – 9 se incluyeron en el estudio. La monitorización incluyó la presión de perfusión cerebral (CPP), la presión intracraneal (PIC) y la microdiálisis cerebral, mediciones de la $PtiO_2$, el control de la presión arterial dirigida por CPP y los gases arteriales. Se obtuvieron muestras diarias para análisis hematológico, bioquímica en sangre y parámetros de coagulación durante los días 1 – 4 tras la admisión y se midieron las enzimas hepáticas. Se administró al primer grupo de 4 pacientes una FiO_2 de 0,5 comenzando 4 horas antes de administrar la infusión de Oxycyte® (de una duración de \approx 25 min) y se mantuvo durante un total de 12 horas, después se ajustó de acuerdo con los valores de los gases en sangre, mientras que el segundo grupo de 4 pacientes recibió una FiO_2 de 1,0 (véase la Fig. 1). Los datos de seguridad se compararon con un grupo control equivalente de 36 pacientes con lesión cerebral traumática (LCT) (en un paciente, el monitor LICOX® $ptiO_2$ falló).

Resultados:

Inmediatamente después de comenzar la infusión de Oxycyte®, la $ptiO_2$ aumentó a 23 ± 9 mmHg y 27 ± 14 mmHg en el primero y segundo grupo respectivamente y alcanzó niveles estables a 28 ± 1 mmHg durante 48 horas. El descenso en la hemoglobina, el hematocrito y las plaquetas fue más pronunciado en el grupo de Oxycyte®, pero la diferencia no fue significativa (véase la Fig. 3A-3D). Las enzimas hepáticas se mantuvieron estables, a excepción de la ALT, que aumentó de 39 ± 16 U / l a 83 ± 20 U / l durante 5 días y la fosfatasa alcalina, que aumentó de 185 ± 30 U / l a 699 ± 410 en 7 días (véanse las Figs. 2A-2C) (diferencia no significativa). Dos pacientes tratados con Oxycyte® murieron, pero el resto (77 %) se clasificó como buena recuperación o discapacidad mínima a los seis meses.

Conclusión:

El uso de Oxycyte® en pacientes con LCT grave aumentó la oxigenación cerebral. Los acontecimientos adversos graves y los acontecimientos adversos no fueron más frecuentes que en los controles.

Oxycyte® combinado con 50 % o 100 % de O₂ puede aumentar la oxigenación cerebral después de la LCT. El resultado fue mejor, en este pequeño estudio, de lo que se esperaba. Además, no se observaron cambios importantes en la MAP, la CPP y la PIC después de la infusión de Oxycyte® y no hubo diferencias significativas entre los 2 grupos en los parámetros hepáticos o las plaquetas y la hemoglobina, aunque en ambos grupos se observaron valores fuera del intervalo normal. La incidencia de acontecimientos adversos graves y los AA fueron similares en ambos grupos.

Ejemplo 2: Ensayo clínico – Estudio de escalada de dosis aleatorizado, controlado con placebo, de doble ciego, de una sola dosis para evaluar Oxycyte® en pacientes con lesión cerebral traumática grave no penetrante

Se realiza un ensayo clínico de fase II aleatorizado, controlado con placebo, de doble ciego, de una sola dosis y de escalada de dosis para evaluar la seguridad dependiente de la dosis, la tolerabilidad y la eficacia de una sola infusión de una de tres dosis ascendentes de Oxycyte® (1,0 ml/kg, 2,0 ml/kg y 3,0 ml/kg) administradas en las 12 horas posteriores a la LCT grave combinadas con respiración del 50 % de oxígeno (o más, dependiendo del tratamiento de referencia para la afección del paciente) durante 2 horas antes y 24 horas después de la infusión durante el tratamiento de referencia.

El daño cerebral isquémico se encuentra en el 80 % de los pacientes que mueren por lesión cerebral grave y los estudios han demostrado que hay hipoperfusión cerebral transitoria precoz de origen desconocido presente en aproximadamente el 40 % de estos pacientes. (Adams, 1983; Bouma, 1992; Zauner, 1995; Zauner 1995; Zauner, 1997).

Recientemente, nuevas técnicas han permitido la monitorización continua de la tensión de oxígeno cerebral. (Adams, 1983; Bouma, 1992; Zauner, 1995). En un estudio publicado recientemente, se ha documentado que aproximadamente un tercio de los pacientes con traumatismo cerebral grave tienen una tensión de oxígeno en el cerebro reducida (<25 mm Hg HgO₂) durante las primeras 6 a 12 horas tras la lesión cerebral grave. (Zauner 1995; Zauner, 1997; Doppenberg, 1997). En este grupo de pacientes con bajos niveles de oxígeno en el cerebro, el resultado es significativamente peor. (Doppenberg, 1997; Robertson, 2004).

La reducción de la oxigenación cerebral puede producirse por cuatro mecanismos: 1) reducción de la liberación de oxígeno al reducirse el flujo sanguíneo cerebral; 2) reducción de la liberación de oxígeno al reducirse el contenido de la hemoglobina o la función de la hemoglobina (por ejemplo, intoxicación por monóxido de carbono o anemia); 3) reducción de la captación de oxígeno desde los pulmones (por ejemplo, SDRA o enfermedad pulmonar grave); y 4) reducción de la descarga de oxígeno desde el tejido (por ejemplo, hipotermia). En la lesión cerebral grave, se desconoce la causa de la reducción de la tensión de oxígeno cerebral en pacientes que responden mal. (Doppenberg, 1997; Robertson, 2004)

Los mecanismos candidatos pueden incluir compromiso microvascular debido a inflamación del proceso del pie astrocítico o reducción del flujo sanguíneo cerebral (FSC). Los intentos de aumentar el FSC mediante el uso de vasopresores y aumentando la presión de perfusión cerebral no han demostrado su eficacia en un ensayo grande financiado por Instituto Nacional de Salud en Houston, Texas. (Verweij, 2000)

Estudios recientes también han demostrado de manera convincente que las mitocondrias cerebrales son funcionalmente anormales después de una LCT grave. Estas mitocondrias se hinchan transitoriamente y manifiestan reducción del consumo de oxígeno, reducción de la generación de ATP y la consiguiente acumulación de lactato en el cerebro y la reducción de la glucosa en el líquido extracelular debido a un cambio de la glucólisis anaerobia. (Lifshitz, 2004; Chen, 2000; Tavalin, 1995) Esto, a su vez, se traduce en una disminución de la capacidad de las neuronas para repolarizar sus membranas y por lo tanto, en una pérdida de la función y exceso de K⁺ en el líquido extracelular, con la consiguiente inflamación del cerebro y elevación de la presión intracraneal (PIC). (Reiner, 2000; Zhou, 2008)

En el laboratorio, se demostró que aumentar la tensión de oxígeno tisular mediante el uso de oxígeno hiperbárico (OHB), hiperoxia normobárica (100 % de FiO₂) y perfluorocarbonos da lugar a un mejor resultado funcional, consumo de oxígeno en el cerebro (VO₂) y menos muerte neuronal después de una LCT grave en dos modelos de rata. (Tobias, 2004; Daugherty, 2004; Stiefel 2005; Nortje, 2008)

Recientemente, se realizó un estudio de fase II en pacientes con LCT en los que se aumentó el contenido de oxígeno inspirado (FiO₂) a 100% en un grupo de 51 pacientes con LCT grave. (Stiefel 2005) En este grupo, la tensión de oxígeno cerebral aumentó de manera uniforme y el lactato cerebral en el fluido extracelular se redujo en un 200 %, lo que sugiere que el aumento de oxígeno permitió el consumo de lactato en el metabolismo del ciclo de los TCA en las mitocondrias. (Tavalin, 1995) Por otra parte, la presión intracraneal se redujo significativamente y el resultado fue mejor. (Stiefel, 2005)

Un estudio reciente de la Universidad de Cambridge en 13 pacientes con LCT grave mostró que una FiO₂ del 50 % aumentó significativamente la tasa metabólica de oxígeno cerebral, medida mediante tomografía de emisión de

positrones. (Nortje, 2006) Además, el volumen de tejido cerebral isquémico se redujo significativamente. No se observó toxicidad pulmonar ni de otro tipo de 50 % de FiO₂. Este estudio proporciona una clara evidencia mecánica de que el aumento de la tensión de oxígeno cerebral mediante incluso una pequeña cantidad combinada con FiO₂ de 50 % puede mejorar de un modo seguro el metabolismo cerebral regional y reducir el daño tisular isquémico en hasta 120 cm³ en algunos pacientes.

Dado que el aumento de la tensión de oxígeno cerebral tanto por el aumento de FiO₂ como el OHB parece ser beneficioso tanto en el laboratorio como en pacientes, se postuló la teoría de que el suministro de oxígeno potenciado por PFC puede proporcionar el mismo beneficio. Las emulsiones de perfluorocarbono son especialmente atractivas para aumentar la oxigenación de los tejidos por varias razones. En primer lugar, transportan oxígeno sin la necesidad de eritrocitos y hemoglobina, por lo tanto se puede perfundir y oxigenar el tejido cerebral "pericontusional" en el que se ha demostrado que los capilares están tan estresados que impiden el transporte de los glóbulos rojos - una nueva posibilidad para la terapia. En segundo lugar, los PFC realmente aumentan el transporte de oxígeno y la tensión de oxígeno en los tejidos, lo que no se puede conseguir solo con hiperoxia normobárica. Los PFC aumentan el componente de difusión del movimiento de oxígeno desde los eritrocitos a los tejidos diana y se ha demostrado que transportan oxígeno en fluidos no sanguíneos con flujos muy bajos. Por tanto, la liberación de oxígeno potenciada y la conservación mitocondrial observada en los modelos animales anteriores de LCT tratados con emulsiones de PFC encajan con estas explicaciones mecánicas. Los hallazgos del ensayo de LCT de fase II tanto en los resultados mejorados como en los niveles de oxígeno en el cerebro son consistentes con el trabajo con animales anterior así como los mecanismos recién resumidos.

20 **Justificación de la selección de la dosis**

Se pretende que las dosis elegidas para la evaluación en este estudio establezcan la dosis máxima segura y la dosis mínima eficaz en la población de LCT. Cabe esperar que esa dosis no cause más de un nivel aceptable de trombocitopenia y produzca una mejora significativa en los niveles de tensión de oxígeno cerebral.

En el estudio de fase I con voluntarios sanos normales (VSN) en el que se administraron dosis que varían de 0,5 ml/kg (0,3 g/kg) a 3 ml/kg (1,8 g/kg) de Oxycyte®, se determinó que la dosis más baja (0,5 ml/kg) era una dosis de nivel "sin efecto" (el equivalente del nivel de efectos adversos no observados en los estudios preclínicos). Por tanto, la dosis más baja de Oxycyte® seleccionada para la evaluación en este estudio es la dosis de 1 ml/kg (0,6 g/kg), que se encontró que era aceptablemente segura en el estudio de VSN pero también cupo esperar que tuviera un efecto de dosis subterapéutica sobre la tensión de oxígeno del tejido cerebral; no obstante, su finalidad primaria es demostrar la seguridad en una población de LCT grave, en particular con respecto al efecto potencial sobre las plaquetas.

También se determinó que la elección de una dosis de 2 ml / kg (1,2 g / kg) era aceptablemente segura en el estudio de VSN; se evalúa su efecto sobre las plaquetas y otros parámetros de seguridad en la población de LCT actual. Si esta dosis produce trombocitopenia en esta población, ello sería fácilmente reversible con el tratamiento. Esta dosis también está dirigida a demostrar una "dosis menos eficaz" o efecto sobre la tensión de oxígeno tisular en el cerebro. La dosis más alta prevista en este estudio (3,0 ml / kg; 1,8 g / kg) es menor que un cuarto de la dosis más alta analizada en los estudios con animales, se determinó que era una dosis aceptablemente segura tanto en el estudio de Fase I en VSN como en el estudio piloto de LCT en 9 pacientes y cabe esperar que tenga un efecto terapéutico en pacientes con LCT grave. "Aceptablemente seguro" a este nivel de dosis significa que esta dosis puede producir trombocitopenia en esta población, cuya gravedad es fácil y rápidamente reversible con tratamiento/transfusión y cuyo riesgo se supera por los potenciales beneficios clínicos tales como mortalidad disminuida y resultados clínicos mejores. El propósito principal de esta dosis es identificar una dosis que equilibra la seguridad y el efecto terapéutico.

Indicación

45 **Lesión cerebral traumática no penetrante, grave**

Tamaño de la muestra (número de sujetos y centros del estudio)

Se distribuye de forma aleatoria a 128 pacientes para recibir bien una sola dosis de uno de tres niveles de dosis de Oxycyte® o bien solución salina normal (SN) como control. En el primer nivel de dosis, se distribuye de forma aleatoria a los pacientes a 2:1 para recibir 1,0 ml / kg de Oxycyte® (0,6 g / kg; n = 8) o SN (n = 4) para un total de 12 pacientes tratados con esta dosis. En el siguiente nivel de dosis, se distribuye de forma aleatoria a los pacientes para recibir bien 2,0 ml / kg de Oxycyte® (1,2 g / kg; n = 30) o bien SN (n = 12) seguido bien de una repetición de esta cohorte de dosis o bien de avance al siguiente nivel de dosis más alto. Al nivel de dosis más alto, se distribuye de forma aleatoria a los pacientes para recibir 3,0 ml de Oxycyte® (1,8 g / kg; n = 20) o bien SN (n = 6), seguido bien de una repetición de esta cohorte de dosis o bien de una repetición de la cohorte de dosis previa (2,0 ml / kg de Oxycyte®). En la cohorte de 3,0 ml / kg, el número de pacientes que reciben solución salina normal equivale a 6 o 12, por lo tanto, el número total de pacientes puede ser igual a 26 o 32 en este grupo.

Un paciente evaluable se define como un paciente que ha sido tratado con cualquier cantidad del fármaco del estudio.

Se trata a entre 68 y 88 pacientes con una de los tres posibles dosis de Oxycyte® en este estudio; hasta 40 pacientes en el grupo de control recibieron solución salina normal (SN).

- 5 Este estudio se lleva a cabo en aproximadamente once centros de estudio: aproximadamente 7 centros en Suiza y aproximadamente 4 centros en Israel.

Criterios de inclusión

Los pacientes deben cumplir todos los siguientes criterios para ser incluidos en el estudio:

1. Ser varón o mujer de 18 – 65 años de edad, ambos extremos incluidos, en el momento de entrar en el estudio.
- 10 2. Lesión cerebral traumática no penetrante grave confirmada mediante TC craneal [grado II-V de Marshall o equivalente].
3. Puntuación de 3 – 8 en la escala del coma de Glasgow en la selección y de nuevo justo antes de la administración del fármaco del estudio.
4. Pacientes en los que es posible la monitorización del oxígeno del tejido cerebral con una sonda / sensor LICOX®.
- 15 5. Al menos una pupila reactiva en la selección, confirmado de nuevo justo antes de la administración del fármaco del estudio.
6. Que puedan recibir dosis en las 12 horas posteriores a la lesión (capaces de iniciar la infusión en las 12 horas posteriores a la lesión).
7. Pesar 45 kg o más.
- 20 8. Bien a) un familiar o un representante legal autorizado presente que pueda dar su consentimiento informado en representación del paciente para participar en el estudio de acuerdo con la legislación y los reglamentos locales o bien b) un médico independiente ha determinado que el paciente es un candidato adecuado para participar en el estudio y el familiar o representante legal autorizado ha transmitido la "voluntad presumible" del paciente para participar (que se puede obtener de forma retroactiva cuando esté permitido por los reglamentos locales).

25 Criterios de exclusión

Los pacientes que cumplan uno cualquiera de los criterios siguientes se excluyeron del estudio:

1. Ausencia de una respuesta motora.
2. Pupilas fijas bilateralmente y dilatadas.
3. Alergia conocida a cualquier componente de Oxycyte® o alergia conocida grave al huevo.
- 30 4. Antecedentes de LCT grave (antes de la CLT actual) o cualquier lesión cerebral anterior que requiriese hospitalización y que pueda, en opinión del investigador, interferir con los resultados del estudio.
5. Antecedentes conocidos de VIH.
6. Antecedentes conocidos de hepatopatía mayor (por ejemplo, cirrosis, necrosis o insuficiencia hepática) o infección crónica por el VHB o VHC.
- 35 7. Lesión por inmersión.
8. Tumor cerebral conocido o sospechado.
9. Antecedentes conocidos de alguna de las siguientes enfermedades neurodegenerativas: enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ictus mayor, trastorno convulsivo, esclerosis múltiple o aneurisma cerebral (a menos que se hayan cortado y estén estables, en cuyo caso se puede incluir al paciente).
- 40 10. Recuento de plaquetas de menos de $10^9 / l$ ($100.000 / mm^3$) en la selección, antes de la transfusión de cualesquiera plaquetas y de nuevo justo antes de la dosificación (durante el período de estabilización).
11. Temperatura corporal central $< 34 \text{ }^\circ\text{C}$ o $> 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$ en el momento de la selección y justo antes de la administración del fármaco del estudio.

12. Coagulopatía (definida como INR > 1,4 o tiempo de protrombina > 15 segundos o tiempo de trombolastina parcial > 30 segundos).
13. Lesión hepática, renal o cardíaca mayor que requiere intervención quirúrgica.
14. No se espera que sobreviva las próximas 24 horas.
- 5 15. Obeso mórbido (IMC > 40).
16. Uso simultáneo de Plavix® o un anticoagulante distinto a ≤ 100 mg/día de aspirina para cualquier afección.
17. Bilirrubina total > 2 x LSN.
18. Lesión pulmonar mayor, incluyendo contusión pulmonar, atelectasia, síndrome de dificultad respiratoria aguda, o neumonitis por aspiración aguda que requiere > 80 % de oxígeno.
- 10 19. EPOC, edema pulmonar o insuficiencia cardíaca congestiva conocidos o sospechados.
20. Cualquier afección potencialmente mortal antes de la lesión actual u otra enfermedad o trastorno que, en opinión del investigador, pueda poner al paciente en riesgo indebido o confundir los resultados del estudio.
21. Los pacientes con deficiencias de factores congénitas o adquiridas conocidas (por ejemplo, hemofilia, enfermedad de von Willebrand), trastornos conocidos de plaquetas cualitativos (por ejemplo, enfermedad de agrupación de almacenamiento), trastornos mieloproliferativos conocidos o insuficiencia de la médula ósea tal como policitemia vera, trombocitopenia esencial, síndrome mielodisplásico o cualquier tipo de la leucemia aguda o crónica.
- 15 22. Lesión cerebral penetrante (por ejemplo, disparo).
23. Hemodinámicamente inestable justo antes de la administración del fármaco del estudio (por ejemplo, requiere reanimación con > 6 l de coloides o líquidos cristaloides).
- 20 24. Reanimación cardiopulmonar requerida después de la lesión actual.
25. Mujeres con una prueba de embarazo en orina positiva en la selección.
26. Participación actual en otro ensayo clínico o participación en un ensayo clínico en los 30 días anteriores a la selección.
- 25 27. Pacientes que sirven en las fuerzas militares en el momento de la selección que no tienen la aprobación adicional requerida por las autoridades pertinentes.

Plan de tratamiento

Se realiza un ensayo clínico de fase II aleatorizado, controlado con placebo, de doble ciego, de una sola dosis y de escalada de dosis para evaluar la seguridad dependiente de la dosis, la tolerabilidad y la eficacia de una sola infusión de una de tres dosis ascendentes de Oxycyte® (1,0 ml/kg, 2,0 ml/kg y 3,0 ml/kg) administradas en las 12 horas posteriores a la LCT grave combinado con respiración del 50 % de oxígeno (o más, dependiendo del tratamiento de referencia para la afección del paciente) durante 2 horas antes y 24 horas después de la infusión durante el tratamiento de referencia.

30

En cada nivel de dosis, los pacientes que reciben Oxycyte® se comparan con un grupo control de pacientes que reciben solución salina normal (SN). Todos los pacientes reciben 50 % de oxígeno (o más, si es necesario para el tratamiento de referencia para un/una paciente particular sobre la base de su afección) y el tratamiento de referencia.

35

El criterio de valoración principal de la eficacia incluye la incidencia de la mortalidad, los cambios en la tensión de oxígeno del tejido cerebral (TiO_2) y la Escala de coma de Glasgow (GCS) antes y después del tratamiento con el fármaco del estudio y los resultados funcionales medidos por la escala de resultados de Glasgow (GOS-E). La tensión de oxígeno tisular en el cerebro se mide mediante el sensor de oxígeno LICOX® Brain, una técnica aprobada por la FDA, utilizada clínicamente que está respaldada por las Directrices para la gestión de la LCT de la Asociación Americana de Cirujanos Neurológicos (Nortje, et al., 2008), para evaluar el aporte de oxígeno al cerebro.

40

Admisión/Selección/Estabilización

Después de obtener el consentimiento informado, se realizan las siguientes evaluaciones para determinar la elegibilidad de un paciente para participar en el estudio y establecer mediciones basales:

45

1. Escala del coma de Glasgow.

2. Examen pupilar (tamaño, igualdad, forma y reactividad a la luz pupilares).
3. Antecedentes médicos.
4. Demografía.
5. Medicaciones concomitantes (se registran todos los medicamentos que se toman dentro de las 12 horas anteriores a la dosis).
6. Detección de drogas en orina (no excluyente, solo captura).
7. Niveles de alcohol en sangre (registro del nivel más cercano a la dosis si se dispone de múltiples niveles).
8. Aparición de convulsiones después de la lesión.
9. TC cerebral (grado de Marshall /presencia/ausencia de hemorragia intracraneal y hematoma).
10. 10. Exploración física (incluyendo la altura y el peso).
11. Evaluación de lesiones extracraneales y secundarias.
12. Pérdida aproximada de sangre (debida a las lesiones y a cualquier cirugía posterior combinada).
13. Constantes vitales (presión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura).
15. 14. Presión intracraneal (PCI) y presión de perfusión cerebral (PPC) (primera lectura disponible si se insertaron sondas antes del período de estabilización).
15. 15. Saturación de oxígeno periférico (SpO₂).
16. ECG de 12 derivaciones (frecuencia, ritmo, anomalías).
17. HC con fórmula diferencial (hemoglobina, hematocrito, glóbulos rojos, MCH, MCHC, glóbulos blancos, basófilos, eosinófilos, monocitos, linfocitos, macrófagos vacuolados).
20. 18. Recuento de plaquetas, morfología y formación de grumos (escala de 0 – 4).
19. Pruebas de coagulación (PT, PTT, INR).
20. Química (glucosa, BUN, creatinina, sodio, potasio, cloruro, calcio, bicarbonato, fósforo, albúmina, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, LDH, GGT, ALT y AST).
21. Prueba de embarazo en orina para las mujeres en edad fértil.
25. 22. Análisis de orina (color, aspecto, densidad específica, pH, cetonas, proteínas, nitritos, urobilinógeno, bilirrubina, glucosa, sangre oculta y esterasa de leucocitos).
23. Fecha / hora de la lesión.
24. Fecha / hora de ingreso en la UCI (y más tarde, el alta).
30. Los pacientes que cumplan los criterios anteriores se someten a un período de estabilización de 2 horas antes de la administración del fármaco del estudio. Para todos los pacientes, la FiO₂ se incrementa hasta el 50 % (o más, si es necesario para el tratamiento de referencia para un/una paciente particular sobre la base de su afección) durante este período y se mantendrá en el 50 % (o más, según la atención estándar) durante las 24 horas posteriores a la finalización de la infusión. Durante el período de estabilización, se distribuye de forma aleatoria a los pacientes y el fármaco del estudio se prepara con el fin de permitir que el producto llegue a la temperatura ambiente después de retirar la refrigeración.
35. Antes de administrar la dosis a un paciente, de nuevo se confirman los siguientes criterios de elegibilidad:
 - Escala del coma de Glasgow 4 – 9.
 - Al menos una pupila reactiva.
 - Comienzo de la administración de la dosis en las 12 horas posteriores a la lesión.
40. Los siguientes criterios de exclusión también se reconfirmaron:

- Temperatura corporal central $<34\text{ }^{\circ}\text{C}$ o $>38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- No se espera que sobreviva las próximas 24 horas.
- Hemodinámicamente inestable; por ejemplo, requiere reanimación con $>6\text{ l}$ de coloide o con líquidos cristaloides.

- 5 • Recuento de plaquetas $>10 \times 10^9 / \text{l}$ ($100.000 / \text{mm}^3$).

Tras la reconfirmación de los criterios de elegibilidad, se obtienen las siguientes medidas basales justo antes de la dosificación.

- Constantes vitales y SpO_2 .
 - ECG de 12 derivaciones.
- 10 • PIC/PPC (primera lectura disponible después de insertar las sondas y una lectura basal justo antes de la dosis).
- Muestra recogida para las pruebas de la función plaquetaria (PFA-100 o TEG (tromboelastografía) cuando PFA-100 no es posible).
 - TiO_2 y temperatura cerebral medida mediante sonda / sensor LICOX®.
- 15 • Gases en sangre arterial (pH , HCO_3 , PaO_2 , PaCO_2 , SaO_2).
- Pruebas de coagulación.
 - HC con fórmula diferencial.
 - Muestras tomadas de los D-dímeros y fibrinógeno.
 - Muestras tomadas para amilasa, colesterol y triglicéridos.
- 20 • Muestras de citocinas (plasma) (citocinas proinflamatorias IL-6, IL-8 y $\text{TNF-}\alpha$) en un subgrupo de pacientes (todos los pacientes en la cohorte de dosis más baja y 15 pacientes de cada una de las cohortes de la dosis siguiente más alta) obtenidos para la congelación y el análisis por el laboratorio central.

Se registran los acontecimientos adversos que se produzcan durante el período de estabilización. También se registran todos los procedimientos quirúrgicos, transfusión y / u otros tratamientos realizados/administrados antes de la administración del fármaco del estudio.

Un paciente que muere durante el periodo de estabilización se considera un fallo de selección; sin embargo, debido al hecho de que los pacientes reciben el 50 % de oxígeno durante el período de estabilización, lo que puede ser mayor de lo que normalmente recibirían (aunque algunos pacientes pueden requerir más de 50 % de oxígeno según la atención estándar), la relación con los procedimientos del estudio se evalúa y se documenta claramente.

30 **Dosis y vía de administración del fármaco**

Los pacientes que continúan siendo elegibles para participar en el estudio reciben una sola infusión del fármaco del estudio a una velocidad de 15 ml / minuto y como se especifica en el esquema de escalada de dosis descrito en la siguiente sección. Los pacientes en el grupo de control reciben una infusión de SN a la misma velocidad de 15 ml / minuto. Todos los pacientes reciben atención estándar para la lesión cerebral traumática grave como se define en las Directrices para la Gestión de la Lesión Cerebral Traumática Grave (AANS/Fundación del Traumatismo Cerebral).

Una sola infusión intravenosa de solución salina normal (SN) o uno de los tres niveles de dosis del fármaco del estudio - 0,6 g / kg (1,0 ml / kg), 1,2 g / kg (2,0 ml / kg) y 1,8 g / kg (3,0 ml / kg) se inicia en las 12 horas posteriores a la lesión y después de un periodo de estabilización de 2 horas con 50 % de oxígeno (o más, según la atención estándar para un/una paciente particular sobre la base de su afección).

45 Durante la infusión del fármaco del estudio, la tensión de oxígeno en el tejido cerebral y la temperatura del cerebro, la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la temperatura corporal, la PIC, la PPC, el oxígeno inspirado SpO_2 y la GCS se registran cada 5 minutos. Para las infusiones que duran menos de 5 minutos, estos parámetros se recogen al finalizar la infusión. A las 4 horas de la administración de la dosis, se extrae una muestra de sangre para el almacenamiento de plasma y el posterior análisis de citocinas.

La duración de la infusión depende del nivel de dosis y del peso del paciente y por lo tanto del volumen del fármaco del estudio que ha de administrarse. Los volúmenes de la dosis varían de 45 ml a aproximadamente 300 ml. A una velocidad de infusión de 15 ml / min, la duración de la infusión oscila entre 3 – 20 minutos.

- 5 Se administra 50 % de oxígeno (o más, dependiendo de la atención estándar para la afección de un paciente en particular) a través de la infusión y durante 24 horas después de la infusión. Toda otra atención estándar se administra de acuerdo con las pautas estándar de tratamiento de las LCT.

Administración del fármaco del estudio y escalada de la dosis

- 10 Durante el estudio se administran tres niveles de dosis de Oxycyte® en un esquema de escalada de dosis de la siguiente manera: 0,6 g/kg (1,0 ml/kg), 1,2 g/kg (2,0 ml/kg) y 1,8 g/kg (3,0 ml/kg). Cada paciente aleatorizado que sigue cumpliendo todos los criterios de selección después de un periodo de estabilización de 2 horas que incluye 50 % (o más) de oxígeno inspirado recibe una sola infusión de uno cualquiera de los niveles de dosis anteriores de Oxycyte® o de solución salina normal (SN) (a un volumen igual al volumen que se administraría si el paciente fuera a recibir Oxycyte®). La escalada de la dosis depende de una revisión completa de todos los datos de seguridad y de un comité de monitorización (el DMC) y una determinación formal para avanzar a la siguiente dosis más alta; esa determinación también puede incluir un análisis formal de riesgos y beneficios.

15 Fase 1: 1,0 ml/kg (0,6 g/kg) de Oxycyte® (n=8) frente a solución salina normal (n=4)

- 20 Si uno o más pacientes experimentan trombocitopenia (que se define como un recuento de plaquetas $<10^9/l$) o cualquier otro acontecimiento adverso grave en los 7 días posteriores a la administración del fármaco del estudio que se considera posiblemente relacionado con el fármaco, entonces la escalada a la siguiente fase no procede hasta que el DMC realiza una revisión.

Fase 2: 2,0 ml/kg (1,2 g/kg) de Oxycyte® (n=20) frente a solución salina normal (n=12)

Al término de esta cohorte de dosis (32 sujetos que han completado el estudio hasta el día 7), el DMC analiza y revisa los datos en una revisión formal. Basado en una revisión de los hallazgos, el DMC decide entre las tres líneas de actuación siguientes:

- 25 1. Detener el estudio debido a problemas de seguridad
2. Permanecer a 2,0 ml / kg de Oxycyte® (Fase 2a)
3. Aumentar la dosis de 3,0 ml / kg de Oxycyte® (Fase 3)

Fase 2a: 2,0 ml/kg (1,2 g/kg) de Oxycyte® (n=20) frente a solución salina normal (n=12)

- 30 Esta fase solamente se lleva a cabo si el DMC decide quedarse con el nivel de dosis de Oxycyte® administrado en la Fase 2. Al final de esta fase (tratamiento de 32 sujetos adicionales que han completado el estudio hasta el día 7), el DMC analiza y revisa los datos en una revisión formal. Basado en una revisión de los hallazgos, el DMC decide entre las dos líneas de actuación siguientes:

1. Detener el estudio debido a problemas de seguridad
2. Aumentar la dosis de 3,0 ml / kg (1,8 g/kg) de Oxycyte® (Fase 2b)

- 35 Fase 2b: 3,0 ml/kg (1,8 g/kg) de Oxycyte® (n=20) frente a solución salina normal (n=6)

Al final de esta fase (26 sujetos que han completado el estudio hasta el día 7), el DMC analiza y revisa los datos en una revisión formal. Basado en una revisión de los hallazgos, el DMC decide entre una de las tres líneas de actuación siguientes:

- 40 1. Detener el estudio debido a problemas de seguridad
2. Permanecer a 3,0 ml / kg de Oxycyte® (Fase 2c)
3. Reducir la dosis de 2,0 ml / kg de Oxycyte® (Fase 2d)

Fase 2c: 3,0 ml / kg (1,8 g / kg) de Oxycyte® (n = 20) frente a solución salina normal (n = 6).

Esta fase completa el estudio con los siguientes tamaños de muestra:

- 45 3,0 ml/kg – 40 pacientes (dosis final seleccionada)
2,0 ml/kg – 40 pacientes

1,0 ml/kg – 8 pacientes

Control – 40 pacientes

Fase 2d: 2,0 ml/kg de Oxycyte® (n=20) frente a solución salina normal (n=6)

Esta frase completa el estudio con los siguientes tamaños de muestra:

5 3,0 ml/kg – 20 pacientes

2,0 ml/kg – 60 pacientes (dosis final seleccionada)

1,0 ml/kg – 8 pacientes

Control – 40 pacientes

Fase 3: 3,0 ml/kg de Oxycyte® (n=20) frente a 5 % de solución salina normal (n=12)

10 Después de abrir el código, el DMC decide entre las tres líneas de actuación siguientes:

1. Detener el estudio debido a problemas de seguridad

2. Permanecer a 3,0 ml / kg de Oxycyte® (Fase 3a)

3. Reducir la dosis de 2,0 ml / kg de Oxycyte® (Fase 3b)

Fase 3a: 3,0 ml/kg de Oxycyte® (n=20) frente a solución salina normal (n=12)

15 Esta frase completa el estudio con los siguientes tamaños de muestra:

3,0 ml/kg – 40 pacientes (dosis final seleccionada)

2,0 ml/kg – 20 pacientes

1,0 ml/kg – 8 pacientes

Control – 40 pacientes

20 Fase 3b: 2,0 ml/kg de Oxycyte® (n=20) frente a solución salina normal (n=6)

Esta frase completa el estudio con los siguientes tamaños de muestra:

3,0 ml/kg – 20 pacientes

2,0 ml/kg – 40 pacientes (dosis final seleccionada)

1,0 ml/kg – 8 pacientes

25 Control – 40 pacientes

Plan de monitorización de la seguridad

30 Un Comité de Monitorización de Datos Independiente (DMC) revisa todos los datos de seguridad hasta el día 7 para todos los pacientes tratados en la primera cohorte de dosis (n = 12), después de que 32 pacientes han sido tratados en la segunda cohorte de dosis, después de que 32 pacientes han sido tratados en la segunda cohorte de dosis extendida (si corresponde), después de que 26 pacientes han sido tratados en la cohorte de dosis más alta y después de que 26 pacientes han sido tratados en la cohorte de dosis más alta extendida (si corresponde).

35 Las normas para detener la escalada de la dosis incluyen un aumento de la frecuencia y/o la gravedad de acontecimientos adversos graves y clínicamente importantes u otros, incluyendo incidencia y la gravedad de la trombocitopenia, la repetición de la hemorragia y la infección nosocomial, así como una mayor frecuencia de mortalidad inesperada y / o transfusión en comparación con el grupo de control. Antes de la decisión final de interrumpir la escalada de la dosis, el DMC realizará un análisis de los riesgos-beneficios.

Criterios de valoración del estudio

40 Eficacia: la incidencia de la mortalidad, la tensión de oxígeno tisular en el cerebro (TiO₂), la puntuación en la escala del cola de Glasgow (GCS) antes y después del tratamiento (hasta el día 30 o el alta hospitalaria, lo que ocurra primero) y los resultados funcionales, medidos mediante la escala de resultados de Glasgow extendida (GOS-E, en los meses 1, 3 y 6) se comparan entre los grupos de tratamiento; la TiO₂ se mide mediante sonda / sensor LICOX®.

Las variables del resultado de eficacia son:

1. La incidencia de la mortalidad;
2. Los cambios en TiO_2 ;
3. Los cambios en la gravedad de la LCT;
- 5 4. Los cambios en la GCS; y
5. La evaluación del resultado funcional medido mediante la GOS-E en pacientes con LCT.

La tensión de oxígeno tisular en el cerebro y la temperatura del cerebro se miden durante al menos dos horas antes de la administración del fármaco del estudio (el periodo de estabilización), cada 5 minutos durante la infusión del fármaco del estudio y cada hora durante al menos 48 horas después de la administración del fármaco del estudio.
 10 Después se recogen la TiO_2 y la temperatura del cerebro diariamente, siempre y cuando la monitorización continúe de acuerdo con la atención estándar. Se realizan comparaciones estadísticas entre los grupos control y de Oxycyte®, para lo que hace cada nivel y en todos los niveles.

Seguridad: la seguridad y tolerabilidad se compararon entre los grupos de tratamiento según se midieron mediante la incidencia y la gravedad de la trombocitopenia, la frecuencia, la gravedad y el tipo de acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves, procesos infecciosos y repetición de la hemorragia según se confirmó clínicamente y mediante TC craneal, pruebas de laboratorio clínico (análisis de orina, química y hematología, coagulación y pruebas de función plaquetaria), ECG de 12 derivaciones, presión intracraneal (PIC), presión de perfusión cerebral (PPC), constantes vitales (presión arterial, frecuencia cardíaca, saturación periférica de oxígeno (SpO_2), gasometría arterial y necesidad de transfusión de plaquetas.
 15

Las variables de resultado de seguridad principales son:

1. Presión arterial;
2. Frecuencia cardíaca;
3. Temperatura corporal;
4. Presión intracraneal y presión de perfusión cerebral (PIC y la PPC);
- 25 5. Hematología, bioquímica y análisis de orina;
6. ECG de 12 derivaciones;
7. Necesidad de transfusión;
8. Pruebas de coagulación (PT, PTT, INR).
9. Pruebas de función plaquetaria;
- 30 10. Análisis de gases en sangre arterial;
11. Incidencia y gravedad de los acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves, incluyendo la incidencia de HEMORRAGIA O REPETICIÓN DE HEMORRAGIAS, que se recogen y se clasifican según la gravedad de acuerdo con la "Terminología común para acontecimientos adversos", V3,0, 2006; y
12. Incidencia de infecciones nosocomiales, incluyendo, pero sin limitaciones, acontecimientos pulmonares/neumonía, infección de la herida, infección del tracto urinario y formación de abscesos.
 35

Exploratorios: se evalúa la respuesta inmune a una dosis única de Oxycyte® en un subconjunto de pacientes con LCT. Las citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-8 y $TNF-\alpha$) se miden en un subconjunto de pacientes (todos los pacientes del grupo de dosis más baja y 15 pacientes de cada uno de los siguientes dos grupos de dosis mayores) con el fin de evaluar la respuesta inmune a Oxycyte® en pacientes con LCT.

40 La TiO_2 se correlaciona con cambios en la gravedad de la LCT y resultados funcionales. Correlación de TiO_2 con GCS y resultados funcionales se miden por GOS-E.

Resultados

1,0 ml/kg

Una sola infusión de 1,0 ml / kg de Oxycyte® en pacientes con LCT no penetrante grave (escala del coma de

5 Glasgow de 3-8), junto con 50 % o más de oxígeno y otra administración de oxígeno mejorada de atención estándar en el cerebro aumentando la tensión de oxígeno cerebral medida mediante el sensor de oxígeno LICOX® Brain en comparación con los pacientes que recibieron solo solución salina normal como agente de control y 50 % o más de oxígeno junto con la atención estándar. Además, los acontecimientos adversos graves y los acontecimientos adversos no fueron más frecuentes que en los controles.

10 Además, una sola infusión de 1,0 ml / kg de Oxycyte® en pacientes con LCT no penetrante grave (escala del coma de Glasgow de 3-8), junto con 50 % o más de oxígeno y otra incidencia de mortalidad reducida de atención estándar, gravedad de la LCT medida mediante GCS y resultado funcional mejorado medido mediante la GOS-E en comparación con los pacientes que recibieron solo solución salina normal como agente de control y 50 % o más de oxígeno, junto con atención estándar.

2,0 ml/kg

15 Una sola infusión de 2,0 ml / kg de Oxycyte® en pacientes con LCT no penetrante grave (escala del coma de Glasgow de 3-8), junto con 50 % o más de oxígeno y otra administración de oxígeno mejorada de atención estándar en el cerebro aumentando la tensión de oxígeno cerebral medida mediante el sensor de oxígeno LICOX® Brain en comparación con los pacientes que recibieron solo solución salina normal como agente de control y 50 % o más de oxígeno junto con la atención estándar. Además, los acontecimientos adversos graves y los acontecimientos adversos no fueron más frecuentes que en los controles.

20 Además, una sola infusión de 2,0 ml / kg de Oxycyte® en pacientes con LCT no penetrante grave (escala del coma de Glasgow de 3-8), junto con 50 % o más de oxígeno y otra incidencia de mortalidad reducida de atención estándar, gravedad de la LCT medida mediante GCS y resultado funcional mejorado medido mediante la GOS-E en comparación con los pacientes que recibieron solo solución salina normal como agente de control y 50 % o más de oxígeno, junto con atención estándar.

3,0 ml/kg

25 Una sola infusión de 3,0 ml / kg de Oxycyte® en pacientes con LCT no penetrante grave (escala del coma de Glasgow de 3-8), junto con 50 % o más de oxígeno y otra administración de oxígeno mejorada de atención estándar en el cerebro aumentando la tensión de oxígeno cerebral medida mediante el sensor de oxígeno LICOX® Brain en comparación con los pacientes que recibieron solo solución salina normal como agente de control y 50 % o más de oxígeno junto con la atención estándar. Además, los acontecimientos adversos graves y los acontecimientos adversos no fueron más frecuentes que en los controles.

30 Además, una sola infusión de 3,0 ml / kg de Oxycyte® en pacientes con LCT no penetrante grave (escala del coma de Glasgow de 3-8), junto con 50 % o más de oxígeno y otra incidencia de mortalidad reducida de atención estándar, gravedad de la LCT medida mediante GCS y resultado funcional mejorado medido mediante la GOS-E en comparación con los pacientes que recibieron solo solución salina normal como agente de control y 50 % o más de oxígeno, junto con atención estándar.

35 Ejemplo 3

40 A un sujeto que ha sufrido una lesión cerebral traumática se administra un perfluorocarbono tan pronto como sea posible después de haberse producido la lesión. Opcionalmente, se administra al sujeto una emulsión de perfluorocarbono, que puede contener oxígeno o estar saturada con oxígeno. Opcionalmente, se administra al sujeto 50 % o 100 % de oxígeno por inhalación. La emulsión de perfluorocarbono es Oxycyte® o un perfluorocarbono de tercera generación similar. Se encuentra que el sujeto tiene una pérdida reducida de tejido neuronal en comparación con un sujeto con una lesión comparable que no recibe la emulsión de perfluorocarbono.

Ejemplo 4

45 A un sujeto que ha sufrido una lesión cerebral traumática se administra un perfluorocarbono tan pronto como sea posible después de haberse producido la lesión. Opcionalmente, se administra al sujeto una emulsión de perfluorocarbono, que puede contener oxígeno o estar saturada con oxígeno. Opcionalmente, se administra al sujeto 50 % o 100 % de oxígeno por inhalación. La emulsión de perfluorocarbono es Oxycyte® o un perfluorocarbono de tercera generación similar. Se encuentra que el sujeto tiene un daño cerebral isquémico reducido en comparación con un sujeto con una lesión comparable que no recibe la emulsión de perfluorocarbono.

Ejemplo 5

50 A un sujeto que ha sufrido una lesión cerebral traumática se administra un perfluorocarbono tan pronto como sea posible después de haberse producido la lesión. Opcionalmente, se administra al sujeto una emulsión de perfluorocarbono, que puede contener oxígeno o estar saturada con oxígeno. Opcionalmente, se administra al sujeto 50 % o 100 % de oxígeno por inhalación. La emulsión de perfluorocarbono es Oxycyte® o un perfluorocarbono de tercera generación similar. Se encuentra que el sujeto tiene una isquemia secundaria reducida en comparación con

un sujeto con una lesión comparable que no recibe la emulsión de perfluorocarbono.

Ejemplo 6

A un sujeto que ha sufrido una lesión cerebral traumática se administra un perfluorocarbono tan pronto como sea posible después de haberse producido la lesión. Opcionalmente, se administra al sujeto una emulsión de perfluorocarbono, que puede contener oxígeno o estar saturada con oxígeno. Opcionalmente, se administra al sujeto 50 % o 100 % de oxígeno por inhalación. La emulsión de perfluorocarbono es Oxycyte® o un perfluorocarbono de tercera generación similar. Se encuentra que el sujeto tiene una tensión de oxígeno aumentada en un tejido neuronal (cerebro o médula espinal) en comparación con un sujeto con una lesión comparable que no recibe la emulsión de perfluorocarbono.

Referencias

1. Adams JH, Graham DI, Gennerelli TA. Head Injury in Man and Experimental Animals: Neuropathology. *Atca Neurochir. Suppl.*, 1983, 32:S15–S30.
2. Bouma GJ, Muizelaar JP, Stringer WA, Choi SC, Fatouros PP, Young HF. Ultra–Early Evaluation of Regional Cerebral Blood Flow in Severely Head Injured Patients Using Xenon Enhanced Computerized Tomography. *J. Neurosurg.*, 1992, 77:360 – 368.
3. Chen T, Qian Y, Di X, Rice A, Zhu J, Bullock R. Glucose/lactate dynamics after rat fluid percussion brain injury. *J Neurotrauma* 17(2)135 – 142, 2000.
4. Daugherty WP, Levasseur JE, Sun D, Spiess BD, Bullock MR. Perfluorocarbon Emulsion improves Cerebral Oxygenation and Mitochondrial Function after Fluid Percussion Brain Injury in Rats. *Neurosurgery*, mayo 2004; 54(5):1223 – 30; discussion 1230.
5. Doppenberg EMR, Watson J, Bullock R, Gerber M, Zauner A, Abraham DJ. The Rationale for and Effects of Oxygen Delivery Enhancement to Ischemic Brain in a Feline Model of Human Stroke. *An NY Acad. Sciences*, 825:241 – 257.
6. Doppenberg, E, Watson, J., et al. Intraoperative monitoring of substrate delivery during aneurysm and hematoma surgery: initial experience in 16 patients. *J. Neurosurg*, 1997, 87:809 – 816.
7. Jennett, B. (2005) "Development of Glasgow Coma and Outcome Scales" *Nepal Journal of Neuroscience*, 2:24 – 28.
8. Kwon TH SD, Daugherty WP, Spiess BD, Bullock MR., Effect of perfluorocarbons on brain oxygenation and ischemic damage in an acute subdural hematoma model in rats. *J Neurosurg Oct*:724 – 730, 2005.
9. Levin, S. et al., (2001) "Validity and Sensitivity to Change of the Extended Glasgow Outcome Scale in Mild to Moderate Traumatic Brain Injury" *Journal of Neurotrauma*. Junio 2001, 18(6): 575 – 584.
10. Lifshitz J, Sullivan PG, Horda D, Weiloch T, McIntosh T. Mitochondrial damage and dysfunction in traumatic brain injury. *Mitochondrion* (5 – 6)705 – 713, 2004.
11. Menzel, M, Doppenberg EM, Zauner, A, Soukup J, Reinert MM, Bullock R. Increased Inspired Oxygen Concentration Improves Brain Tissue Oxygenation and Tissue Lactate Levels after Severe Human Head Injury. *J. Neurosurg*. 1999, 91(1):1 – 10.
12. Nortje et al.: Effect of hyperoxia on regional oxygenation and metabolism after severe traumatic brain injury: Preliminary findings. *Crit Care Med* 36:273 – 281, 2008.
13. Nortje J, Gupta AK. The role of tissue oxygen monitoring in patients with acute brain injury. *British Journal of Anesthesia*, 2006, 97(1):95 – 106.
14. Reinert M, Khaldi A, Zauner A, Doppenberg E, Choi S, Bullock R. High levels of extracellular potassium and its correlates after severe head injury: Relationship to high ICP. *J Neurosurg* 93:810 – 817, 2000.
15. Robertson C. Personal communication, 2004.
16. Silver, J., et al. (2005) "Neural Pathology" *Textbook Of Traumatic Brain Injury*. Washington, DC: American Psychiatric Association. Capitulo 2, páginas 27 – 33
17. Stiefel MF, et al. Reduced mortality rate in patients with severe traumatic brain injury treated with brain tissue oxygen monitoring. *J Neurosurg* 2005 Nov; 103(5):805 – 811.

18. Tavalin SJ, Ellis EF, Satin LS. Mechanical perturbation of cultured cortical neurons reveals stretch induced delayed depolarization. *J Neurophysiol.* 74, 2767 – 2773, 1995.
19. Tobias C, Reinert M, Seiler R, Gilman C, Scharf A, Bullock R. Normobaric hyperoxia induced improvement in cerebral metabolism and reduction in intracranial pressure in patients with severe head injury: a prospective cohort matched study. *J. Neurosurg.* 101:435 – 444, 2004.
20. Valadka A, Gopinath SP, Contant CF, Uzura M, Robertson CS. Relationship of Brain Tissue PO₂ to Outcome After Severe Head Injury. *Crit. Care Med.*, 1998, 26:1576 – 1581.
21. Verweij B, Muizelaar P, Vinas F, Patterson P, Xiong Y, Lee CP. Impaired cerebral mitochondrial function after traumatic brain injury in humans. *J Neurosurg* 93(5):815 – 820; 2000.
22. Wilson, JTL, et al. (1998) "Structured Interviews for the Glasgow Outcome Scale: Guidelines for Their Use" *J. Neurotrauma*, 15(8):573 – 585.
23. Zauner A, Bullock R, Di X, Young HF. Brain Oxygen, CO₂, pH, and Temperature Monitoring: Evaluation in the Feline Brain. *Neurosurgery*, 1995, 37:1167 – 1177.
24. Zauner A, Bullock R, Young HF. Continuous Brain Oxygen, CO₂, pH and Temperature Monitoring in Neurosurgical Patients. *Neurosurgery*, 1995, 37:570 – 575.
25. Zauner A, Doppenberg E, Woodward JJ, Allen C, Jebrailli S, Young HF, Bullock R: Multiparametric continuous monitoring of brain metabolism and substrate delivery in neurosurgical patients. *Neurol Res* 19:265 – 273, 1997.
26. Zauner A, Doppenberg EM, Woodward JJ, Choi SC, Young HF, Bullock R: Continuous monitoring of cerebral substrate delivery and clearance: initial experience in 24 patients with severe acute brain injuries. *Neurosurgery* 41:1082 – 1091; discussion 1091 – 1083, 1997.
27. Zhou A, Sun D, Altemi N, Levasseur J, Hamm R, Daugherty W, Spiess B, Bullock R. Perfluorocarbon emulsion improves cognitive recovery following fluid percussion brain injury in rats. *Neurosurgery.* 63:799 – 807, 2008.

REIVINDICACIONES

1. Perfluorocarbono para su uso en el tratamiento de un sujeto humano que sufre lesión cerebral traumática, en donde el perfluorocarbono es perfluoro-terc-butilciclohexano.
- 5 2. El perfluorocarbono para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la lesión cerebral traumática es una lesión cerebral traumática grave y no penetrante.
3. El perfluorocarbono para uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde el uso está dentro de las 12 horas posteriores a la lesión cerebral traumática.
- 10 4. El perfluorocarbono para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 3, en donde el perfluorocarbono se utiliza en combinación con oxígeno por inhalación, en el que la fracción de oxígeno inspirado es 21 % – 100 %, preferentemente la fracción de oxígeno inspirado es 50 %.
5. El perfluorocarbono para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el oxígeno es hiperbárico.
6. El perfluorocarbono para uso de acuerdo con las reivindicaciones 4 o 5, en donde el uso de oxígeno se produce durante 2 horas antes de la utilización del perfluorocarbono.
- 15 7. El perfluorocarbono para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 – 6, en donde el uso de oxígeno se produce durante 24 horas después del uso del perfluorocarbono.
8. El perfluorocarbono para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 7, en donde el perfluorocarbono es para uso intratecal o intravenoso.
9. El perfluorocarbono para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 8, en donde el perfluorocarbono está en forma de una emulsión de perfluorocarbono.
- 20 10. El perfluorocarbono para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la emulsión de perfluorocarbono tiene un tamaño de partícula de 0,3 micrómetros o menos, preferentemente la emulsión de perfluorocarbono tiene un tamaño de partícula de 0,05 – 0,1 micrómetros.
11. El perfluorocarbono para uso de acuerdo con las reivindicaciones 9 o 10, en donde la emulsión de perfluorocarbono es una emulsión de fosfolípido de yema de huevo tamponada en un medio isotónico.
- 25 12. El perfluorocarbono para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 – 11, en donde se usan 0,5 – 3,5 ml de emulsión de perfluorocarbono por kilogramo de peso corporal del sujeto, preferentemente se usan 1,0 – 3,0 ml de emulsión de perfluorocarbono por kilogramo de peso corporal del sujeto.
13. El perfluorocarbono para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 – 12, en donde se usa la emulsión de perfluorocarbono a una velocidad de 10 – 20 ml/min, preferentemente la emulsión de perfluorocarbono se usa a una velocidad de 15 ml/min.
- 30 14. El perfluorocarbono para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 13, en donde se usa el perfluorocarbono a una velocidad de 6,0 – 12,0 g/min, preferentemente el perfluorocarbono se usa a una velocidad de 9,0 g/min.
- 35 15. El perfluorocarbono para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 14, en donde se usan 0,3 – 2,1 g de perfluorocarbono por kilogramo de peso corporal del sujeto, preferentemente se usan 0,6 – 1,8 g de perfluorocarbono por kilogramo de peso corporal del sujeto.

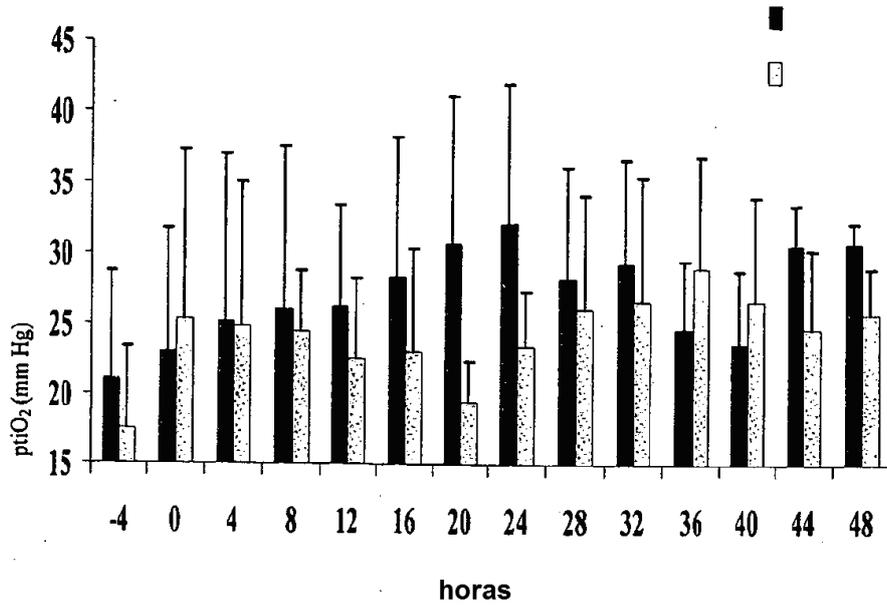


Fig. 1

FIGURA 1

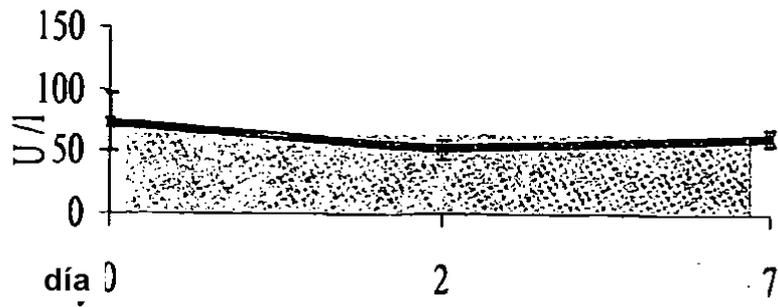


Fig. 2A

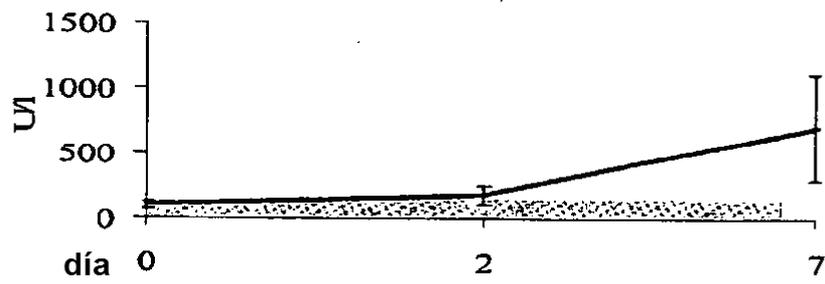


Fig. 2B

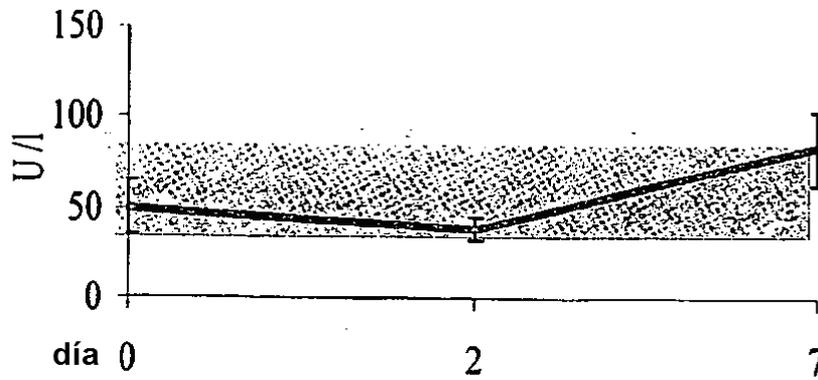
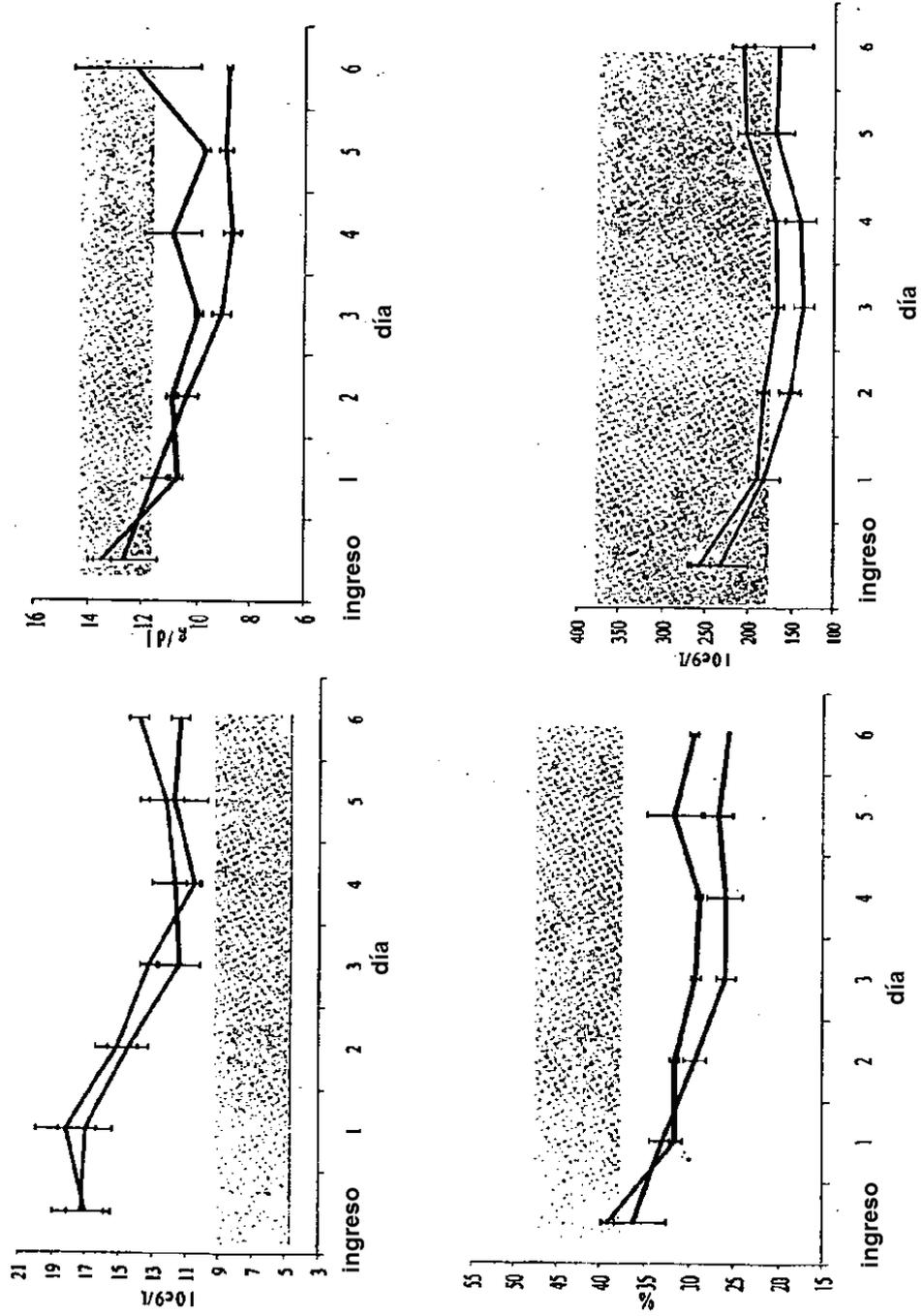


Fig. 2C

FIGURA 2

FIGURA 3



Figs. 3A-3D

