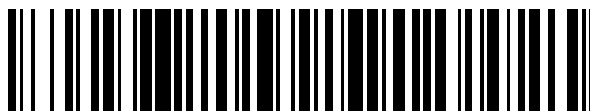


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 598 241**

51 Int. Cl.:

A61K 48/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2013** **E 13157889 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016** **EP 2638918**

54 Título: **Método y dispositivo para el tratamiento de trastornos del colesterol en la sangre**

30 Prioridad:

12.03.2012 US 201213418123

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

26.01.2017

73 Titular/es:

**GRIFOLS, S.A. (100.0%)
C/ Jesús y María, 6
08022 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**GRIFOLS LUCAS, VICTOR y
GRIFOLS ROURA, VICTOR**

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Luis Alfonso

ES 2 598 241 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método y dispositivo para el tratamiento de trastornos del colesterol en la sangre

5 Antecedentes

La presente invención se refiere a un método y a un dispositivo para la eliminación del colesterol total, colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL) y/o colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL) de la sangre total. En particular, el dispositivo comprende medios para la separación del plasma sanguíneo de los glóbulos rojos de dicha sangre total.

La plasmaféresis es un procedimiento médico común mediante el cual se separa el plasma de la sangre total. Se ha utilizado para tratar pacientes que padecen diversas enfermedades crónicas que implican un intercambio de volumen de 2,5 litros o más. Teniendo en cuenta el gran volumen, cuando se utiliza la plasmaféresis para tratar trastornos médicos una vez el plasma se separa de la sangre total, la sangre se puede devolver al cuerpo con los fluidos de sustitución, tales como plasma fresco y/o una solución de albúmina. La plasmaféresis también se ha utilizado con el objetivo de obtener donaciones de plasma humano. En estos casos, el volumen extraído no es superior a 880 ml, y la sangre se puede devolver con fluidos de sustitución o sin los mismos.

Cuando se tratan pacientes con plasmaféresis terapéutica, se coloca un catéter en una vena grande, tal como en el brazo, y un segundo catéter se coloca en otra vena, tal como una vena en el pie o en la mano. A continuación, la sangre se distribuye por fuera del cuerpo por medio del catéter y a través de un separador. El plasma se separa de la sangre total. La sangre sin plasma, los fluidos deseados y fluidos de sustitución opcionales se pueden devolver al cuerpo a través del segundo catéter. Sin embargo, para donaciones de plasma, se utiliza un equipo de plasmaféresis automatizado en el que se requiere una única venopunción, dado que la sangre se retira y devuelve a través del mismo lugar.

Existen diferentes tipos de plasmaféresis terapéutica, entre los que se incluyen: (i) el intercambio de plasma en el que el plasma que se separa y rechaza se sustituye con plasma fresco o con una solución de albúmina, (ii) la plasmaféresis de doble filtración en la que el plasma se pasa a través de un separador con un tamaño de poro pequeño a efectos de eliminar de forma selectiva las proteínas de alto peso molecular, o (iii) la adsorción de plasma en la que el plasma fluye hacia una columna de adsorción de plasma en la que ciertas sustancias se pueden adsorber y eliminar. Sin embargo, la plasmaféresis utilizada para las donaciones de plasma, utiliza principalmente la centrifugación (por ejemplo, sistemas de procesamiento de sangre Haemonetics) o la centrifugación con un filtro simple (por ejemplo, sistemas de procesamiento de sangre Fenwal).

Se conoce la utilización de aféresis terapéutica de lipoproteína de baja densidad para tratar pacientes que padecen hipercolesterolemia familiar. Evans, Katie D., "Low-Density Lipoprotein Apheresis in Patients with Severe Familial Hypercholesterolemia Refractory to, or Intolerant of, Lipid-Lowering Drug Therapy: Preventing the Onset of Progression of Cardiovascular Disease" ("Aféresis de lipoproteína de baja densidad en pacientes con hipercolesterolemia familiar grave refractarios o intolerantes a la terapia de fármacos hipolipemiantes: prevención de la aparición o progresión de enfermedad cardiovascular") (2011). School of Physician Assistant Studies ("Universidad de estudios de asociado médico"). Artículo 268. Dichos estudios han utilizado la aféresis de proteína de baja densidad (LDL) como complemento a los fármacos hipolipemiantes, y la aféresis se administra de una vez a la semana hasta una vez cada tres semanas. *Id* at 10. Sin embargo, la reducción de los niveles de LDL está acompañada habitualmente de la reducción de los niveles de lipoproteína de alta densidad (HDL) en varios grados. *Id* at 9. Un efecto de este tipo puede ser indeseable particularmente en pacientes que tienen niveles de HDL en el límite y/o bajos.

Tal como se dio a conocer en Yokoyama, S. y otros, "Selective Removal of Low Density Lipoprotein by Phasmapheresis in Familial Hypercholesterolemia" ("Eliminación selectiva de lipoproteína de baja densidad mediante plasmaféresis en hipercolesterolemia familiar") (1985). Arteriosclerosis Vol. 5, No. 6, págs. 613-622. La plasmaféresis terapéutica se realizó en pacientes utilizando filtros de membrana de fibras huecas o adsorción selectiva de lipoproteínas de densidad muy baja para eliminar de forma selectiva LDL. *Id* at 613. Se determinó que los separadores de plasma de filtro de membrana no son adecuados para los pacientes hiperquilomicronémicos. *Id* at 616. Mientras se reducían los niveles de LDL, no hubo un cambio estadísticamente significativo en los niveles de HDL y recuperaciones ligeras de HDL se atribuyeron a la reconcentración en el plasma. *Id* at 619.

Sería deseable un régimen de tratamiento con plasmaféresis periódica, que requiere volúmenes más pequeños que la plasmaféresis terapéutica tradicional, tiempo de duración más corto y una venopunción única, que reduzca los niveles de LDL en pacientes que tienen unos niveles de LDL anormales y/o aumente los niveles de HDL en pacientes que tienen unos niveles de HDL anormales.

Resumen de las características seleccionadas

Un método para el tratamiento de pacientes que padecen trastornos del colesterol incluye la administración de un primer régimen de tratamiento que comprende dos o más ciclos de plasmaféresis en un paciente que tiene unos

niveles de colesterol total anormales, niveles de LDL anormales y/o niveles de HDL anormales cuando se miden antes del tratamiento. El método disminuye los niveles de LDL en pacientes que tienen unos niveles de LDL anormales y aumenta los niveles de HDL en pacientes que tienen unos niveles de HDL anormales. El ciclo de plasmaféresis posterior se podría llevar a cabo de aproximadamente 2 a aproximadamente 14 días después de un ciclo anterior de plasmaféresis. Por ejemplo, un primer ciclo que tuviera lugar en el día 1 podría estar seguido de un segundo ciclo en el día 4, el tercer ciclo en el día 8, y el cuarto ciclo podría tener lugar en el día 11.

Descripción breve de los dibujos

- 10 La figura 1 es un dispositivo para ser utilizado en el método de la presente invención.
- La figura 2 es un diagrama que ilustra el proceso de separación de la sangre total.
- 15 La figura 3 es un gráfico que ilustra el efecto de la plasmaféresis sobre el colesterol total (mg/dl) en donantes mujeres.
- La figura 4 es un gráfico que ilustra el efecto de la plasmaféresis sobre el colesterol total (mg/dl) en donantes varones.
- 20 La figura 5 es un gráfico que ilustra el cambio del nivel basal, tanto el estimado como el observado, en el colesterol total para donantes mujeres.
- La figura 6 es un gráfico que ilustra el cambio del nivel basal, tanto el estimado como el observado, en el colesterol total para donantes varones.
- 25 La figura 7 es un gráfico que ilustra el cambio en el colesterol LDL basado en el número de días entre los tratamientos de plasmaféresis para donantes mujeres.
- La figura 8 es un gráfico que ilustra el cambio en el colesterol LDL basado en el número de días entre los tratamientos de plasmaféresis para donantes varones.
- 30 La figura 9 es un gráfico que compara las estimaciones observadas y del modelo GEE del cambio en el colesterol LDL desde el nivel basal para donantes mujeres.
- 35 La figura 10 es un gráfico que compara las estimaciones observadas y del modelo GEE del cambio en el colesterol LDL desde el nivel basal para donantes varones.
- La figura 11 es un gráfico que ilustra el cambio en el colesterol HDL para donantes mujeres basado en el número de días entre tratamientos de plasmaféresis.
- 40 La figura 12 es un gráfico que ilustra el cambio en el colesterol HDL basado en el número de días entre tratamientos de plasmaféresis para donantes varones.
- La figura 13 es un gráfico que compara las estimaciones observadas y del modelo GEE del cambio en el colesterol HDL desde el nivel basal para donantes mujeres.
- 45 La figura 14 es un gráfico que compara las estimaciones observadas y del modelo GEE del cambio en el colesterol HDL desde el nivel basal para donantes varones.

50 Descripción detallada

En la figura 2 se muestra un dispositivo para la eliminación del colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL) de la sangre total. El dispositivo puede comprender una carcasa -1-, un puerto de entrada -3- para la recepción de la sangre total de un donante, medios para la separación del plasma de los componentes celulares de la sangre -2- y medios para devolver los componentes celulares de la sangre al primer puerto de salida -4- desde el cual los componentes celulares de la sangre salen del dispositivo y un segundo puerto de salida -5- desde el cual el plasma sale del dispositivo. Preferentemente, dichos medios para la separación del plasma de los componentes celulares de la sangre son medios de centrifugación (es decir, una centrifuga). Más preferentemente, dichos métodos para la separación del plasma de los componentes celulares de la sangre son medios de filtración (es decir, un filtro, tal como el utilizado en la plasmaféresis de doble filtración). El dispositivo de la presente invención se puede utilizar en un método extracorpóreo para reducir el colesterol, tal como se describe en la presente memoria descriptiva. La figura 1 es una representación esquemática de la separación extracorpórea del plasma y los glóbulos rojos de la sangre total. La sangre total está contenida en un recipiente para la sangre -6- y se hace pasar a través de un dispositivo de separación -8-, opcionalmente mediante una bomba -7-. A continuación, el plasma se separa de los glóbulos rojos que salen del dispositivo a través del puerto de salida del plasma -9-. Los glóbulos rojos se envían, de forma opcional, al recipiente para la sangre total -6- y, opcionalmente, junto con una solución salina -10- se añaden

después de salir del dispositivo, tal como sea necesario.

5 La presente invención se refiere a células de sangre completa sin plasma, siendo el plasma separado de las células de sangre completa mediante plasmaféresis extracorpórea, para utilizar en el tratamiento de trastornos del colesterol de la sangre, en el que dichas células de sangre completa se administran a un paciente que tiene un colesterol total anormal, unos niveles de HDL anormales y/o unos niveles de LDL anormales cuando se miden antes del tratamiento, en un primer régimen de tratamiento que comprende dos o más ciclos, en el que el primer régimen de tratamiento disminuye los niveles de LDL en pacientes que tienen niveles anormales de LDL y/o aumenta los niveles de HDL en pacientes que tienen niveles anormales de HDL y en el que cada ciclo posterior del primer régimen de tratamiento mantiene los nuevos niveles de colesterol total menor, LDL menor, y/o HDL mayor.

10 Cada ciclo posterior del primer régimen de tratamiento se puede llevar a cabo aproximadamente de 2 a 4 días después del tratamiento previo; o cada ciclo posterior del primer régimen de tratamiento se puede llevar a cabo aproximadamente de 5 a 9 días después del tratamiento previo; o cada ciclo posterior del primer régimen de tratamiento se puede llevar a cabo aproximadamente de 10 a 14 días después del tratamiento previo.

15 El primer régimen de tratamiento puede incluir la utilización, como mínimo, de una estatina antes, durante y/o después de dicho primer régimen de tratamiento. Las células de sangre completa pueden comprender adicionalmente una solución salina.

20 El volumen de sangre tratada en cada ciclo del primer régimen de tratamiento para obtener dichas células de sangre completa puede ser inferior a aproximadamente 1000 ml.

25 El primer régimen de tratamiento reduce los niveles de LDL en pacientes que tienen niveles de LDL anormales antes del primer régimen de tratamiento en aproximadamente 5 mg/dl a aproximadamente 45 mg/dl.

El primer régimen de tratamiento reduce los niveles de LDL en pacientes que tienen niveles de LDL anormales antes del primer régimen de tratamiento en aproximadamente 10 mg/dl a aproximadamente 35 mg/dl.

30 El primer régimen de tratamiento aumenta los niveles de HDL en pacientes que tienen niveles anormales de HDL antes del primer régimen de tratamiento en aproximadamente 1 mg/dl a aproximadamente 5 mg/dl.

35 El primer régimen de tratamiento aumenta los niveles de HDL en pacientes que tienen niveles anormales de HDL antes del primer régimen de tratamiento en aproximadamente 2 mg/dl a aproximadamente 4 mg/dl.

El primer régimen de tratamiento dura, como mínimo, aproximadamente 2 semanas o más, incluyendo adicionalmente adaptar el primer régimen de tratamiento sobre la base de los niveles de colesterol total, LDL, y/o HDL del paciente.

40 Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, el término "trastornos del colesterol" se refiere a trastornos en los que los niveles de colesterol total, LDL, y HDL son anormales e incluye trastornos, tales como hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia y/o cualquier otro trastorno en el cual los niveles de colesterol total, LDL y/o HDL son síntomas del mismo.

45 Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, el término "hipercolesterolemia" se refiere a un trastorno del colesterol en el que los niveles de colesterol en la sangre son superiores a los normales, según define la Asociación Americana del Corazón ("American Heart Association").

50 Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, el término "hiperlipidemia" se refiere a un trastorno del metabolismo de los lípidos que da como resultado unos niveles de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas en la sangre anormalmente elevados.

55 Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, el término "dislipidemia" se refiere a un trastorno en el cual un paciente experimenta un aumento en los niveles de LDL y una disminución en los niveles de HDL.

Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, el término "colesterol total alto" se refiere a unos niveles de colesterol total superiores o iguales a 240 miligramos por decilitro (mg/dl) tal como define la Asociación Americana del Corazón (AHA) y el Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y la Sangre ("National Heart, Lung and Blood Institute") (NHLBI).

60 Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, el término "colesterol total en el límite" se refiere a un nivel de colesterol total que oscila entre aproximadamente 200 mg/dl hasta aproximadamente 239 mg/dl, tal como define la Asociación Americana del Corazón.

65 Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, el término "plasmaféresis de volumen bajo" se refiere a los tratamientos de plasmaféresis que implican volúmenes de sangre de aproximadamente 1000 ml, preferentemente de 800 ml o menos.

Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, el término “niveles de LDL anormales” se refiere a unos niveles de LDL que son altos (es decir, superiores a aproximadamente 160 mg/dl, tal como define la Asociación Americana del Corazón) o más altos que lo deseado (es decir, oscilan desde aproximadamente 130 hasta aproximadamente 159 mg/dl, tal como define la Asociación Americana del Corazón).

Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, el término “niveles de HDL anormales” se refiere a unos niveles de HDL que son bajos (es decir, inferiores a aproximadamente 40 mg/dl para varones o inferior a aproximadamente 50 mg/dl, tal como define la Asociación Americana del Corazón) o están en el límite (es decir, desde aproximadamente 40 mg/dl hasta aproximadamente 60 mg/dl para varones o desde aproximadamente 50 mg/dl hasta aproximadamente 60 mg/dl para mujeres).

Tal como se utiliza en la presente invención, los términos “células de sangre completa”, “glóbulos rojos”, “componente celular de la sangre” y “sangre sin plasma”, entre otros, se refieren a la parte de la sangre que permanece después de eliminar el plasma sanguíneo mediante procedimientos, tales como la plasmaféresis.

Para evaluar los efectos de la plasmaféresis sobre los niveles de colesterol en la sangre de los donantes de plasma, se llevó a cabo un estudio sobre una variedad de pacientes que tenían niveles de colesterol anormales y normales. El estudio se llevó a cabo en nueve centros de recolección en los Estados Unidos y los donantes se estudiaron durante 16 semanas.

El protocolo especificó que los participantes donaran, como mínimo, una vez a la semana, durante un periodo de 16 semanas. Bajo las directrices de los Estados Unidos, las donaciones se pueden realizar hasta 32 veces durante un periodo de 16 semanas, sin embargo, los patrones de donación variaron con el fin de estudiar el efecto de diferentes periodos de tiempo entre donaciones para pacientes que tenían niveles de colesterol, LDL y HDL tanto anormales como normales.

Inicialmente, se recogieron muestras de sangre sin ayuno antes de cada donación y cada muestra se analizó para determinar el colesterol total, el nivel de HDL y el nivel de LDL. Los donantes también completaron un cuestionario corto sobre factores de su estilo de vida que podían afectar los niveles de colesterol y si habían iniciado o no un tratamiento hipolipemiente.

El estudio incluyó 663 donantes que hicieron un total de 9.153 donaciones durante el transcurso del estudio. Todos los participantes del estudio eran donantes por primera vez o donantes anteriores que no habían donado, como mínimo, desde seis meses antes del inicio del estudio.

El estudio incluía tanto varones como mujeres que tenían una edad que oscilaba desde 18 años hasta 69 años, que estaban cualificados para donar plasma. La tabla 1 muestra el número de donantes por género, raza, edad y peso y el porcentaje de cada grupo respecto al total.

Tabla 1

		Número de donantes	Porcentaje (%)
Género	Varón	407	61,4
	Mujer	256	38,6
Raza	Caucásico	304	45,9
	Hispano	119	17,9
	Afro-americano	88	13,3
	No disponible	152	22,9
Edad (años)	18-24	263	39,7
	25-34	218	32,9
	35-44	103	15,5
	≥45	79	11,9
Peso (lb)	<200	427	64,4
	200-249	164	24,7
	250-299	49	7,4
	>300	23	3,5

La tabla 2 muestra el nivel de colesterol total, el nivel de LDL y el nivel de HDL y las donaciones del estudio totales de los donantes involucrados en el estudio.

Tabla 2

	Grupo	Número de donantes	Porcentaje (%)
Colesterol total* (mg/dl)	Alto (≥ 240)	38	5,7
	Superior a lo deseado (200-239)	132	19,9
	Aceptable (< 200)	493	74,4
LDL* (mg/dl)	Alto (≥ 160)	41	6,2
	Superior a lo deseado (130-159)	112	16,9
	Aceptable (< 130)	510	76,9
HDL* (mg/dl)	Bajo (< 40 , varones; < 50 , mujeres)	228	34,4
	Promedio (40-60, varones; 50-60, mujeres)	341	51,4
	Óptimo (> 60)	94	14,2
Donaciones totales del estudio	2-10	296	44,6
	11-20	168	25,3
	21-32	199	30,0

*clasificación AHA/NHLBI-NCEP

- 5 El número total de donaciones se investigó como una variante relevante durante el estudio.
- Se creyó que un análisis limitado a la consideración del cambio total para la población del estudio completa podría perder cambios provisionales que fuesen resultado de variables específicas, tales como el número de observaciones, los días entre donaciones, los niveles de colesterol basales y otros.
- 10 De este modo se necesitaba un modelo estadístico que: (a) utilizara la información de los individuos y sus donaciones; (b) controlara las contribuciones desiguales de cada persona; (c) permitiera la estimación de la contribución independiente de cada variable; y (d) justificara la medición repetida entre individuos y el diferente número de observaciones.
- 15 Para analizar los datos se utilizó un modelo de regresión multivariable de mediciones repetidas utilizando un enfoque de la ecuación de estimación generalizada ("General Estimating Equation") (GEE). Utilizando el enfoque GEE, el conjunto de datos se utilizó para construir un modelo para estimar el efecto de la plasmaféresis sobre los niveles de colesterol en donantes con unos niveles de colesterol basales variables. Este modelo tiene en cuenta que las mediciones del colesterol para una persona determinada es probable que sean similares y justifica la variación del número de visitas posteriores. Además, el modelo permite el análisis de las mediciones tomadas en diferentes intervalos de tiempo dentro de los donantes y entre los mismos.
- 20 Este modelo se interpretó de forma similar a un modelo de regresión multivariable y permitió el ensayo del efecto de cada variable independiente mientras se controlaban los efectos de otras variables. Las variables potenciales de interés incluían el género, la edad, el peso, la raza, el colesterol total, LDL y HDL basales, el tiempo entre donaciones, el número de donaciones, los cambios en el estilo de vida, tales como la dieta y el ejercicio.
- 25 Todas las variables de interés se evaluaron utilizaron el modelo para determinar qué variable tenía efectos significativos. El modelo final utilizó un nivel de colesterol basal (3 grupos), días entre donaciones (3 grupos), y género (2 grupos), que dio como resultado 18 combinaciones diferentes (3 x 3 x 2).
- 30 Se determinó que la edad, raza, el peso y número de donaciones anteriores del donante tenían un efecto pequeño sobre el cambio en el colesterol. Además, las respuestas en el cuestionario sobre el estilo de vida no mostraron un efecto independiente sobre el cambio en el colesterol. La validez del modelo se comprobó comparando los resultados estimados del modelo GEE con los observados realmente en el conjunto de datos.
- 35 El efecto de la plasmaféresis sobre los niveles de colesterol total en donantes mujeres y varones se muestra en las figuras 3 y 4. Tal como se muestra en la figura 3, las donantes mujeres que tenían niveles de colesterol anormales experimentaron una reducción en el colesterol total que oscilaba entre aproximadamente 5 mg/dl y aproximadamente 50 mg/dl durante el transcurso del estudio. Las donantes mujeres que se sometieron a plasmaféresis con 2 hasta 4 días entre sesiones y que tenían niveles de colesterol total anormales experimentaron la
- 40

reducción mayor, que oscilaba desde aproximadamente 20 mg/dl hasta aproximadamente 50 mg/dl, mientras que las que se sometieron a plasmaféresis con 5 hasta 9 días entre sesiones experimentaron reducciones de aproximadamente 10 mg/dl hasta aproximadamente 35 mg/dl y los que se sometieron a plasmaféresis después de 10 o más días desde la plasmaféresis anterior observaron una reducción de aproximadamente 5 mg/dl hasta aproximadamente 25 mg/dl.

Tal como se muestra en la figura 4, los donantes varones que tenían niveles de colesterol anormales experimentaron una reducción en el colesterol total que oscilaba entre aproximadamente 1 mg/dl y aproximadamente 35 mg/dl durante el transcurso del estudio. Los donantes varones que se sometieron a plasmaféresis después de 2 a 4 días desde la sesión de plasmaféresis anterior y que tenían niveles de colesterol total anormales experimentaron la reducción mayor, que oscilaba entre aproximadamente 20 mg/dl y aproximadamente 35 mg/dl, mientras que los que se sometieron a plasmaféresis con 5 hasta 9 días entre sesiones experimentaron reducciones de aproximadamente 8 mg/dl hasta aproximadamente 15 mg/dl y los que se sometieron a plasmaféresis después de 10 o más días desde la última sesión de plasmaféresis observaron una reducción de aproximadamente 1 mg/dl hasta aproximadamente 20 mg/dl.

Las figuras 5 y 6 ilustran el cambio del nivel basal en el colesterol total y comparan observaciones del estudio con las estimaciones del modelo GEE. Tal como se muestra en la figura 5 las mujeres que tenían niveles de colesterol total altos (es decir, superiores a 240 mg/dl) experimentaron reducciones ligeramente inferiores a las que se habían estimado mientras que las mujeres que tenían niveles de colesterol total en el límite (es decir, desde aproximadamente 200 mg/dl hasta aproximadamente 239 mg/dl) experimentaron reducciones ligeramente superiores a las estimadas por el modelo GEE.

Tal como se muestra en la figura 6, los varones que tenían niveles de colesterol total altos (es decir, superiores a 240 mg/dl) experimentaron reducciones ligeramente inferiores a las que se habían estimado para todos los periodos excepto en los casos en los habían pasado más de 10 días entre ciclos. Los varones que tenían niveles de colesterol total en el límite (es decir, desde aproximadamente 200 mg/dl hasta aproximadamente 239 mg/dl) experimentaron reducciones en los niveles de colesterol que fueron sustancialmente iguales que las que el modelo GEE había estimado, excepto en los casos en los que habían pasado más de 10 días entre ciclos de plasmaféresis. En ese caso, las reducciones observadas fueron ligeramente superiores a las estimadas.

Las figuras 7 y 8 ilustran el efecto de la plasmaféresis sobre los niveles de LDL en donantes varones y mujeres.

Tal como se muestra en la figura 7, las donantes mujeres que tenían niveles de LDL anormales experimentaron una reducción en los niveles de LDL que oscilaban entre aproximadamente 5 mg/dl y aproximadamente 40 mg/dl durante el transcurso del estudio. Las donantes mujeres que se habían sometido a plasmaféresis después de 2 a 4 días desde la última plasmaféresis y que tenían niveles de LDL anormales experimentaron reducciones que oscilaban entre aproximadamente 15 mg/dl y aproximadamente 40 mg/dl mientras que las que se sometieron a plasmaféresis después de 5 a 9 días desde la última plasmaféresis experimentaron reducciones de aproximadamente 10 mg/dl hasta aproximadamente 25 mg/dl y las que se sometieron a plasmaféresis después de 10 o más días desde la plasmaféresis anterior observaron una reducción de aproximadamente 5 mg/dl hasta aproximadamente 30 mg/dl. Debe destacarse que los pacientes que tenían los niveles de LDL más altos (es decir, superiores a aproximadamente 160 mg/dl) experimentaron pérdidas superiores cuando los tratamientos se espaciaron desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 4 días o más de aproximadamente 10 días con respecto a las que tuvieron cuando los ciclos se espaciaron desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 9 días.

Tal como se muestra en la figura 8, los donantes varones que tenían niveles de LDL anormales (es decir, de 130 mg/dl y superiores) experimentaron una reducción en los niveles de LDL que oscilaba entre aproximadamente 0 mg/dl y aproximadamente 35 mg/dl durante el transcurso del estudio. Los donantes varones que se habían sometido a plasmaféresis después de 2 a 4 días desde la última plasmaféresis y que tenían niveles de LDL anormales experimentaron reducciones que oscilaban entre aproximadamente 15 mg/dl y aproximadamente 40 mg/dl mientras que los que se sometieron a plasmaféresis después de 5 a 9 días desde la última plasmaféresis experimentaron reducciones de aproximadamente 10 mg/dl hasta aproximadamente 25 mg/dl y los que se sometieron a plasmaféresis después de 10 o más días desde la última plasmaféresis observaron una reducción de aproximadamente 0 mg/dl hasta aproximadamente 20 mg/dl. Debe destacarse que los pacientes varones que tenían los niveles de LDL más altos (es decir, superiores a aproximadamente 160 mg/dl) experimentaron pérdidas superiores cuando los tratamientos se realizaron de 2 a 4 días después de la plasmaféresis anterior o más de aproximadamente 10 días después de la plasmaféresis anterior con respecto a las que tuvieron cuando los ciclos se espaciaron desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 9 días. Sin embargo, los pacientes varones que tenían niveles de LDL en el límite que oscilaban entre aproximadamente 130 mg/dl y aproximadamente 150 mg/dl experimentaron una reducción insignificante en los niveles de LDL cuando los ciclos de plasmaféresis se espaciaron más de 10 días.

Las figuras 9 y 10 ilustran el cambio en los niveles de LDL basales y comparan las observaciones del estudio con las estimaciones del modelo GEE. Tal como se muestra en la figura 9, las mujeres que tenían niveles de LDL altos (es decir, superiores a 160 mg/dl) experimentaron reducciones que eran inferiores a las que se habían estimado. Las mujeres que tenían niveles de colesterol total en el límite (es decir, de aproximadamente 130 mg/dl hasta

aproximadamente 159 mg/dl) experimentaron reducciones inferiores a las que el modelo GEE estimó excepto en los casos en los que pasaron más de 10 días entre ciclos de plasmaféresis.

5 Tal como se muestra en la figura 10, los varones que tenían niveles de colesterol total altos (es decir, superiores a 160 mg/dl) experimentaron reducciones que eran ligeramente inferiores a las que se estimaron para todos los periodos excepto en los casos en los que pasaron más de 10 días entre ciclos. Los varones que tenían niveles de colesterol total en el límite (es decir, de aproximadamente 130 mg/dl hasta aproximadamente 159 mg/dl) experimentaron niveles de colesterol que eran sustancialmente iguales que los estimados por el modelo GEE, excepto en los casos en los que pasaron más de 10 días entre ciclos de plasmaféresis.

10 Tal como se muestra, los donantes de plasmaféresis varones y mujeres, que tenían niveles de colesterol total basales altos o más altos que los deseados (es decir, superiores a aproximadamente 200 mg/dl) y niveles de LDL (es decir superiores a aproximadamente 130 mg/dl), tenían una disminución en el colesterol estimada estadísticamente significativa, cuando la plasmaféresis se llevó a cabo de 2 a 4 días desde la anterior. Este cambio predicho fue más grande en donantes mujeres. La disminución predicha en los niveles de colesterol total y de LDL fue más pequeña en donantes con intervalos más largos entre donaciones, lo que sugiere que no hay un efecto a largo plazo después de discontinuar la donación de plasma. Además, los donantes con un nivel basal de colesterol total aceptable (es decir, inferior a aproximadamente 200 mg/dl) y de LDL (inferior a aproximadamente 130 mg/dl) tenían un cambio estimado muy pequeño o un cambio que no era estadísticamente significativo. Además, el modelo GEE estimó resultados estrechamente paralelos a los resultados observados por el estudio.

Las figuras 11 y 12 ilustran el efecto de la plasmaféresis sobre los niveles de HDL en donantes varones y mujeres.

25 Tal como se muestra en la figura 11, las donantes mujeres que tenían niveles de HDL en el límite (es decir, niveles de aproximadamente 50 mg/dl hasta aproximadamente 60 mg/dl) experimentaron una reducción en los niveles de HDL que oscilaba entre aproximadamente 0 mg/dl y aproximadamente 5 mg/dl, durante el transcurso del estudio. Los donantes que tenían niveles de HDL bajos (es decir, inferiores a 50 mg/dl) experimentaron aumentos en HDL de aproximadamente 2 mg/dl hasta aproximadamente 4 mg/dl cuando los tratamientos se realizaron 5-9 días después de la última plasmaféresis o más de 10 días desde la plasmaféresis anterior. Además, cualquier pérdida observada en los pacientes que tenían niveles de HDL normales (es decir, superiores a aproximadamente 60 mg/dl) fue tal que los pacientes todavía mantuvieron los niveles de HDL normales después del tratamiento.

35 Tal como se muestra en la figura 12, los donantes varones que tenían niveles de HDL anormales experimentaron una reducción en los niveles de HDL que oscilaba entre aproximadamente 0 mg/dl y aproximadamente 4 mg/dl durante el transcurso del estudio, y los que tenían niveles de HDL bajos (es decir, inferiores a aproximadamente 40 mg/dl) o de HDL en el límite (es decir, de aproximadamente 40 a aproximadamente 60 mg/dl) experimentaron aumentos en HDL de aproximadamente 1 mg/dl hasta aproximadamente 5 mg/dl. Además, cualquier pérdida observada en pacientes que tenían niveles de HDL normales (es decir, superiores a aproximadamente 60 mg/dl) fue tal que los pacientes todavía mantenían niveles de HDL normales después del tratamiento.

40 Las figuras 13 y 14 ilustran el cambio en los niveles de HDL basales y comparan las observaciones del estudio con las estimaciones del modelo GEE. Tal como se muestra, los resultados estimados por el modelo GEE fueron estrechamente paralelos a los resultados observados por el estudio. Los donantes con un nivel basal de HDL (es decir, mujeres que tenían niveles basales inferiores a 50 mg/dl y varones que tenían niveles basales inferiores a 40 mg/dl) tenían un aumento estimado estadísticamente significativo en los niveles de HDL. Este cambio predicho era superior con intervalos de donación más largos. Además, los donantes con unos niveles de HDL casi óptimos u óptimos, tenían una disminución estimada estadísticamente significativa en los niveles de HDL. Este cambio predicho era inferior con intervalos de donación más largos.

50 La monitorización de los donantes de rutina incluyó: presión sanguínea, pulso, temperatura, medición del peso y monitorización de cualquier cambio, hematocrito, proteína total y análisis de enfermedades infecciosas. Los resultados del estudio indicaron que no había correlación directa entre el número total de donaciones y el número de aplazamientos para un individuo determinado.

55 Solo se informó del 0,15% de síntomas adversos en las donaciones. Sólo 14 donantes experimentaron cualquier efecto adverso. No se informó de síntomas graves o efectos adversos lo cual sugiere que el tratamiento descrito en la presente memoria descriptiva es seguro para el tratamiento de los trastornos del colesterol en la sangre.

60 Los resultados de este estudio sugieren que el proceso de plasmaféresis afecta a los niveles de colesterol en los días siguientes a la plasmaféresis. La magnitud del efecto observado depende de los niveles basales de colesterol y del tiempo entre donaciones.

65 La recuperación de los niveles de colesterol hacia los niveles basales en los donantes con intervalos largos entre donaciones sugiere que no hay efectos a largo plazo después de la discontinuación de la donación de plasma. De este modo, se pretende que el método descrito en la presente memoria descriptiva sea para una utilización terapéutica a largo plazo y/o intermitente en el tratamiento de pacientes que padecen diversos trastornos del colesterol.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Células de sangre completa sin plasma, habiendo sido separado el plasma de las células de sangre completa mediante plasmaféresis extracorpórea, para utilizar en el tratamiento de trastornos del colesterol, en el que dichas células de sangre completa se administran a un paciente que tiene colesterol total anormal, niveles de LDL anormales y/o niveles de HDL anormales cuando se miden antes del tratamiento, en un primer régimen de tratamiento que comprende dos o más ciclos,
- 10 en el que el primer régimen de tratamiento disminuye los niveles de LDL en pacientes con niveles de LDL anormales y/o aumenta los niveles de HDL en pacientes con niveles anormales de HDL y en el que cada ciclo posterior del primer régimen de tratamiento mantiene el nuevo nivel de colesterol total menor, nivel de LDL menor, y/o nivel de HDL mayor.
- 15 2. Células de sangre completa para uso según la reivindicación 1, en el que cada ciclo posterior del primer régimen de tratamiento se realiza aproximadamente de 2 a aproximadamente 4 días después del ciclo anterior.
3. Células de sangre completa para uso según la reivindicación 1, en el que cada ciclo posterior del primer régimen de tratamiento se realiza aproximadamente de 5 a aproximadamente 9 días después del ciclo anterior.
- 20 4. Células de sangre completa para uso según la reivindicación 1, en el que cada ciclo posterior del primer régimen de tratamiento se realiza de aproximadamente 10 a aproximadamente 14 días después del ciclo anterior.
5. Células de sangre completa para uso según la reivindicación 1, en el que el primer régimen de tratamiento incluye la utilización, como mínimo, de una estatina antes, durante y/o después del primer régimen de tratamiento.
- 25 6. Células de sangre completa para uso según la reivindicación 1, que comprende adicionalmente una solución salina.
7. Células de sangre completa para uso según la reivindicación 1, en el que el volumen de sangre tratada en cada ciclo del primer régimen de tratamiento para obtener dichas células de sangre completa es inferior a
- 30 aproximadamente 1000 ml.
8. Células de sangre completa para uso según la reivindicación 1, en el que el primer régimen de tratamiento reduce los niveles de LDL en pacientes que tienen niveles anormales de LDL antes del primer régimen de tratamiento en
- 35 aproximadamente 5 mg/dl a aproximadamente 45 mg/dl.
9. Células de sangre completa para uso según la reivindicación 8, en el que el primer régimen de tratamiento reduce los niveles de LDL en pacientes que tienen niveles anormales de LDL antes del primer régimen de tratamiento en
- 40 aproximadamente 10 mg/dl a aproximadamente 35 mg/dl.
10. Células de sangre completa para uso según la reivindicación 1, en el que el primer régimen de tratamiento aumenta los niveles de HDL en pacientes que tienen niveles anormales de HDL antes del primer régimen de
- 45 tratamiento en aproximadamente 1 mg/dl a aproximadamente 5 mg/dl.
11. Células de sangre completa para uso según la reivindicación 10, en el que el primer régimen de tratamiento aumenta los niveles de HDL en pacientes que tienen niveles anormales de HDL antes del primer régimen de
- tratamiento en aproximadamente 2 mg/dl a aproximadamente 4 mg/dl.
- 50 12. Células de sangre completa para uso según la reivindicación 1, en el que el primer régimen de tratamiento dura, como mínimo, 2 semanas o más.
13. Células de sangre completa para uso según la reivindicación 1, que incluye adicionalmente adaptar el primer régimen de tratamiento sobre la base de los niveles de colesterol total, LDL, y/o HDL del paciente.

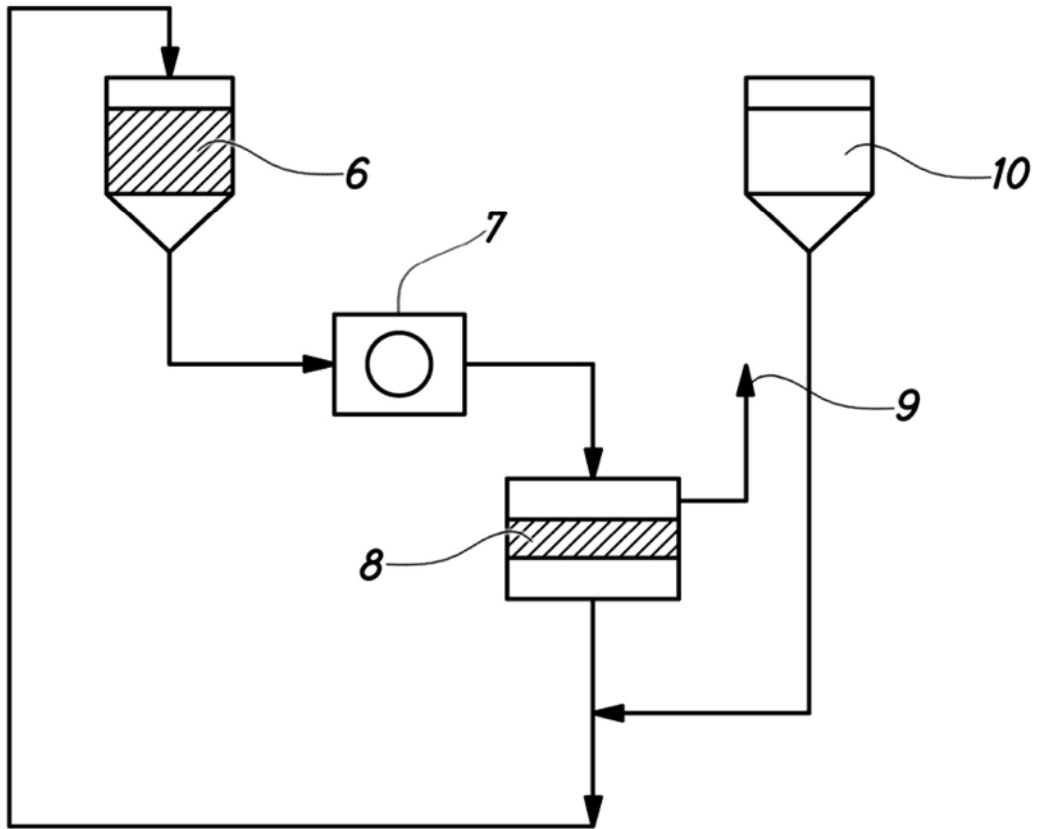


Fig.1

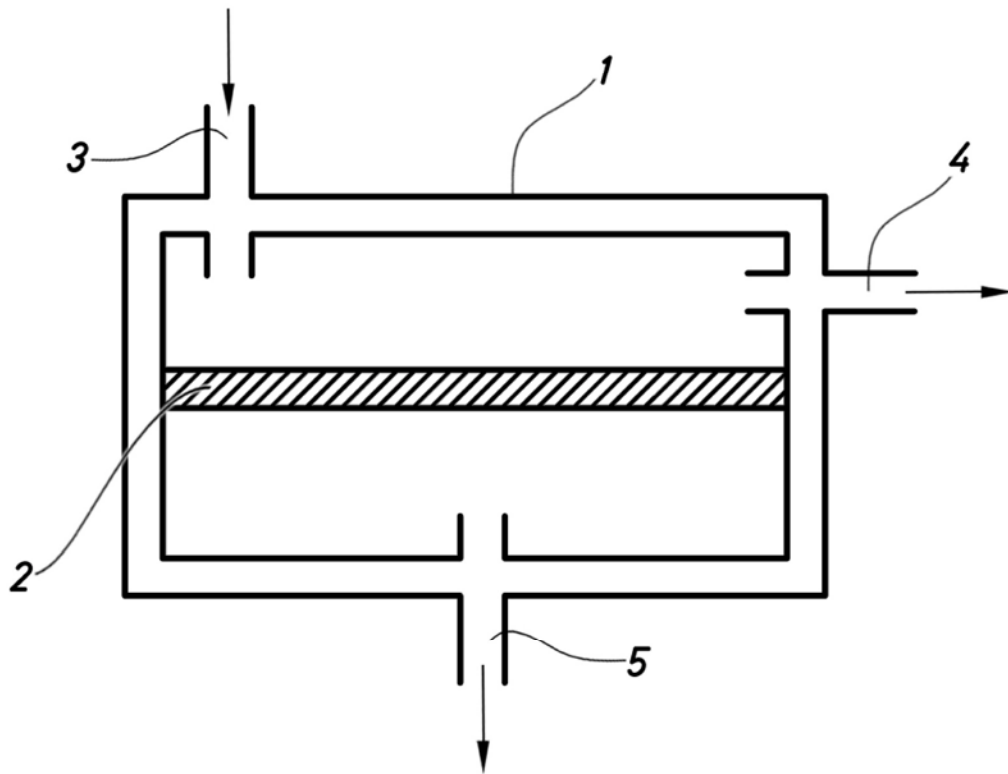


Fig.2

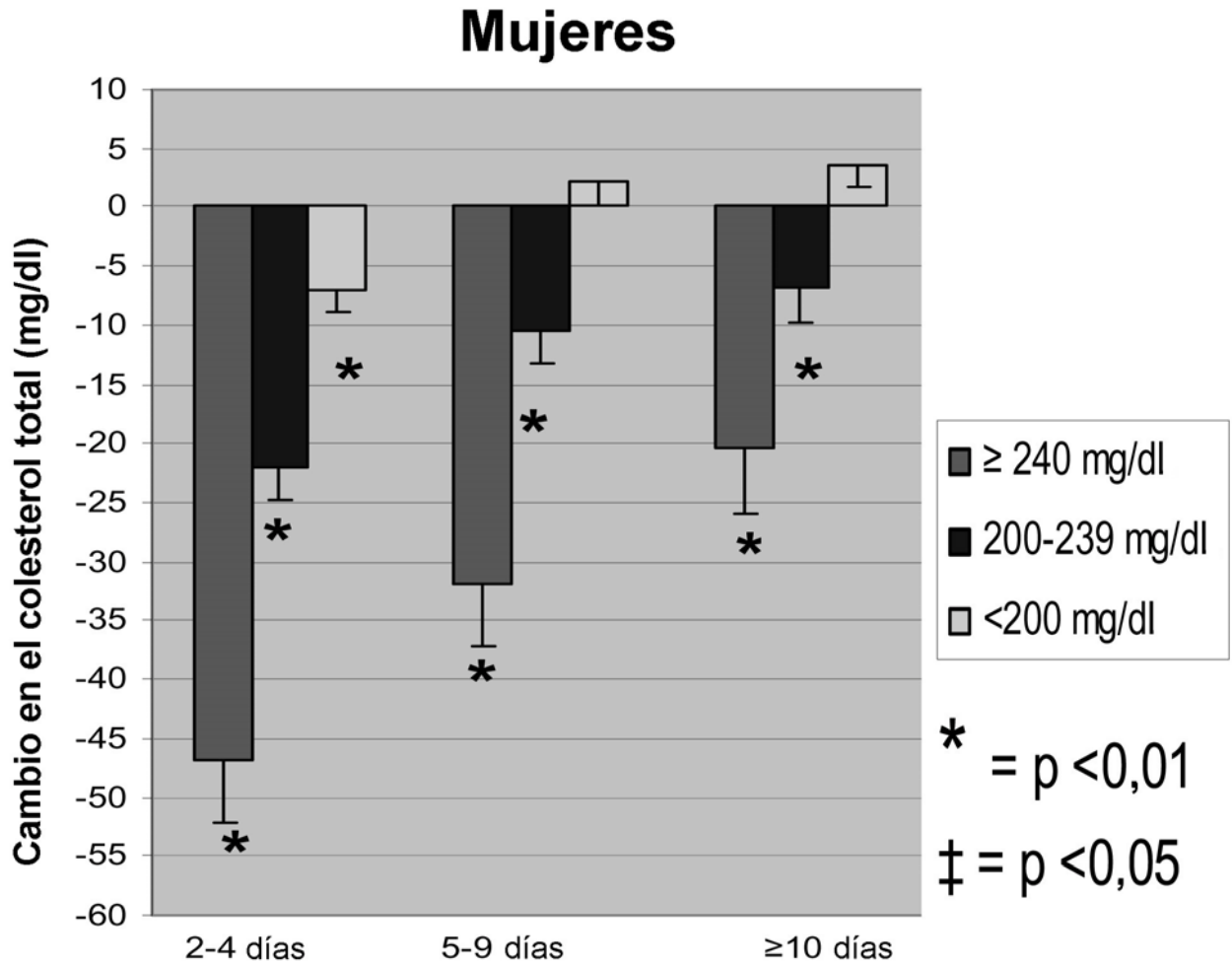


Figura 3

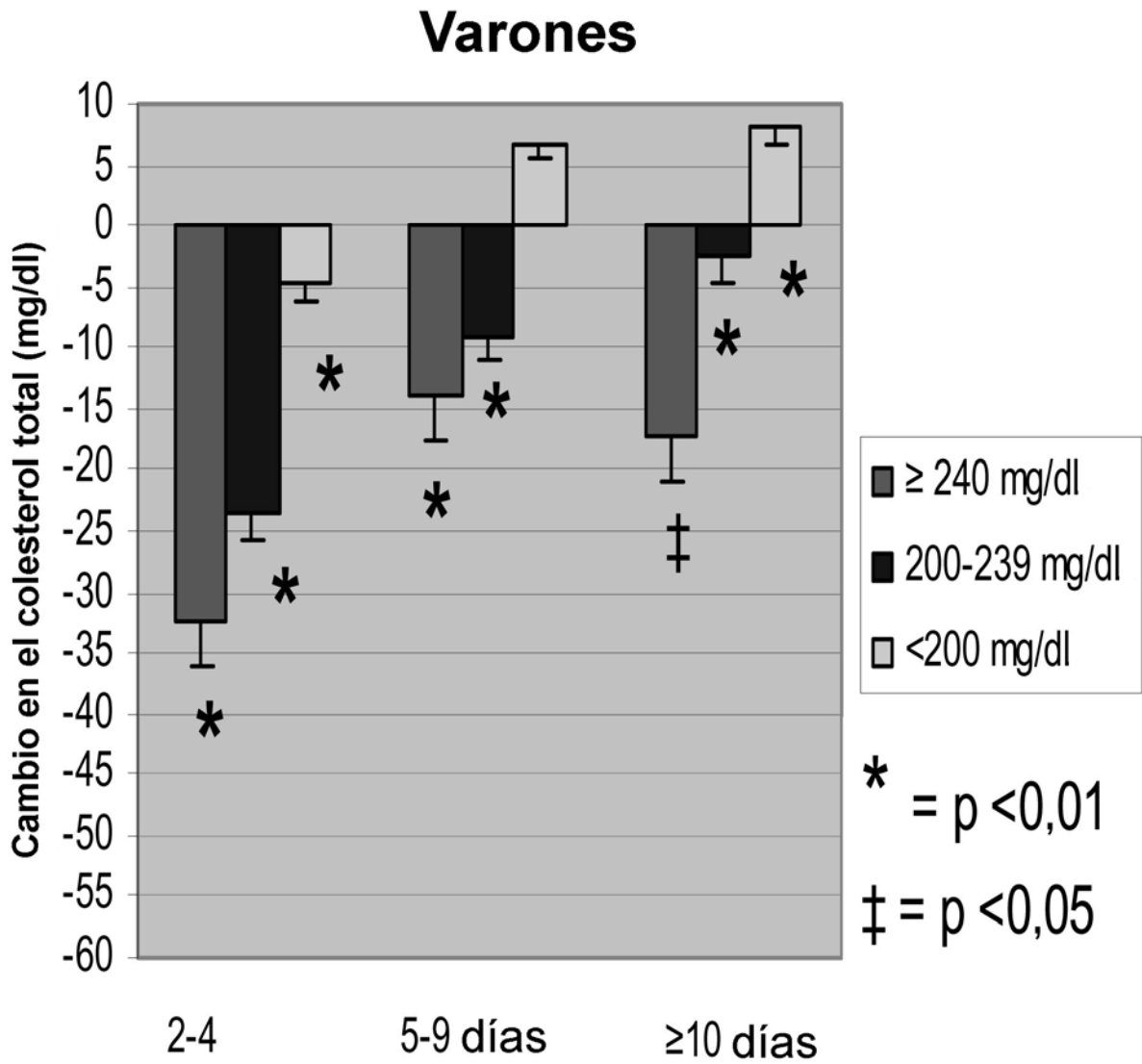


Figura 4

Mujeres

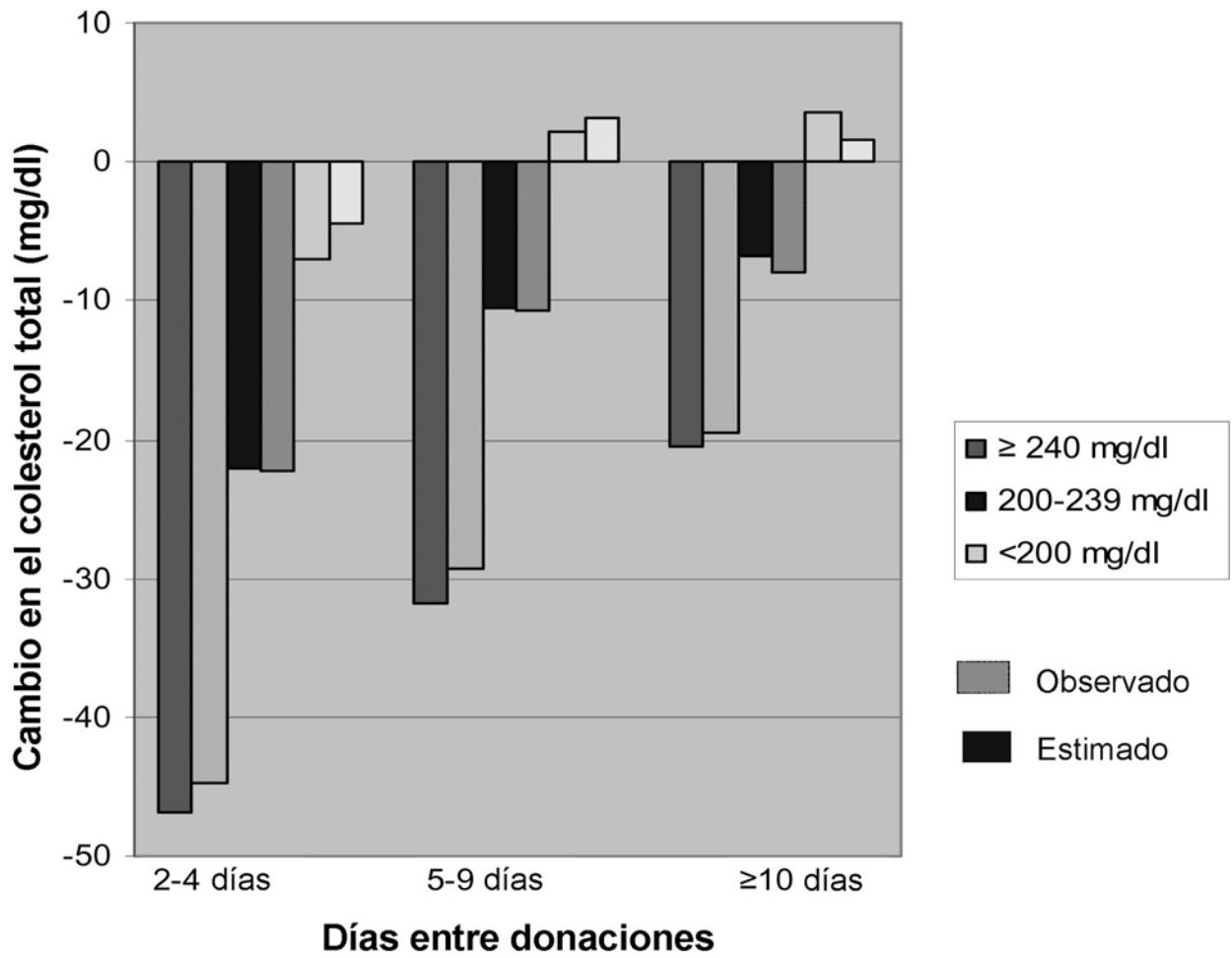


Figura 5

Varones

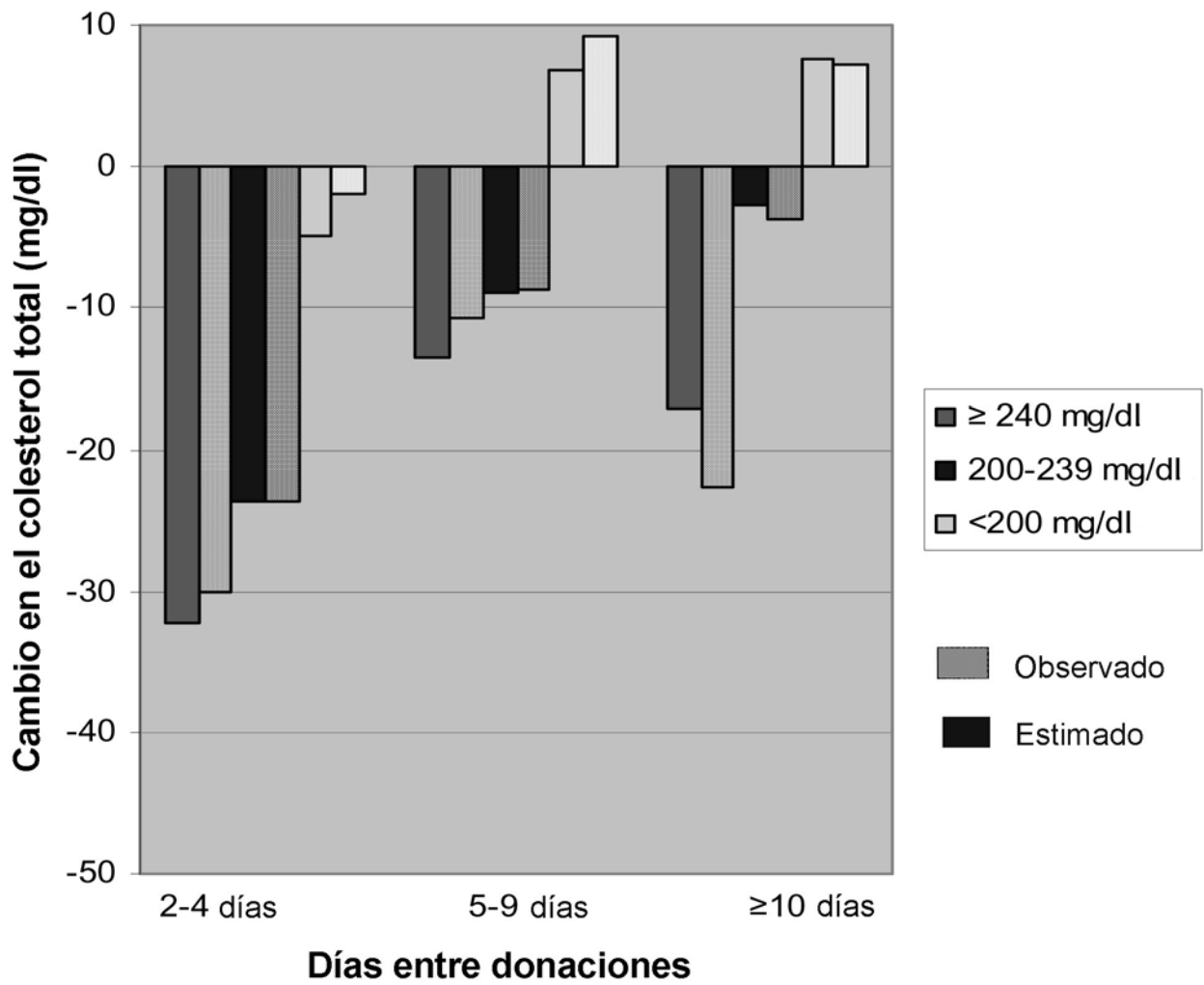


Figura 6

Mujeres

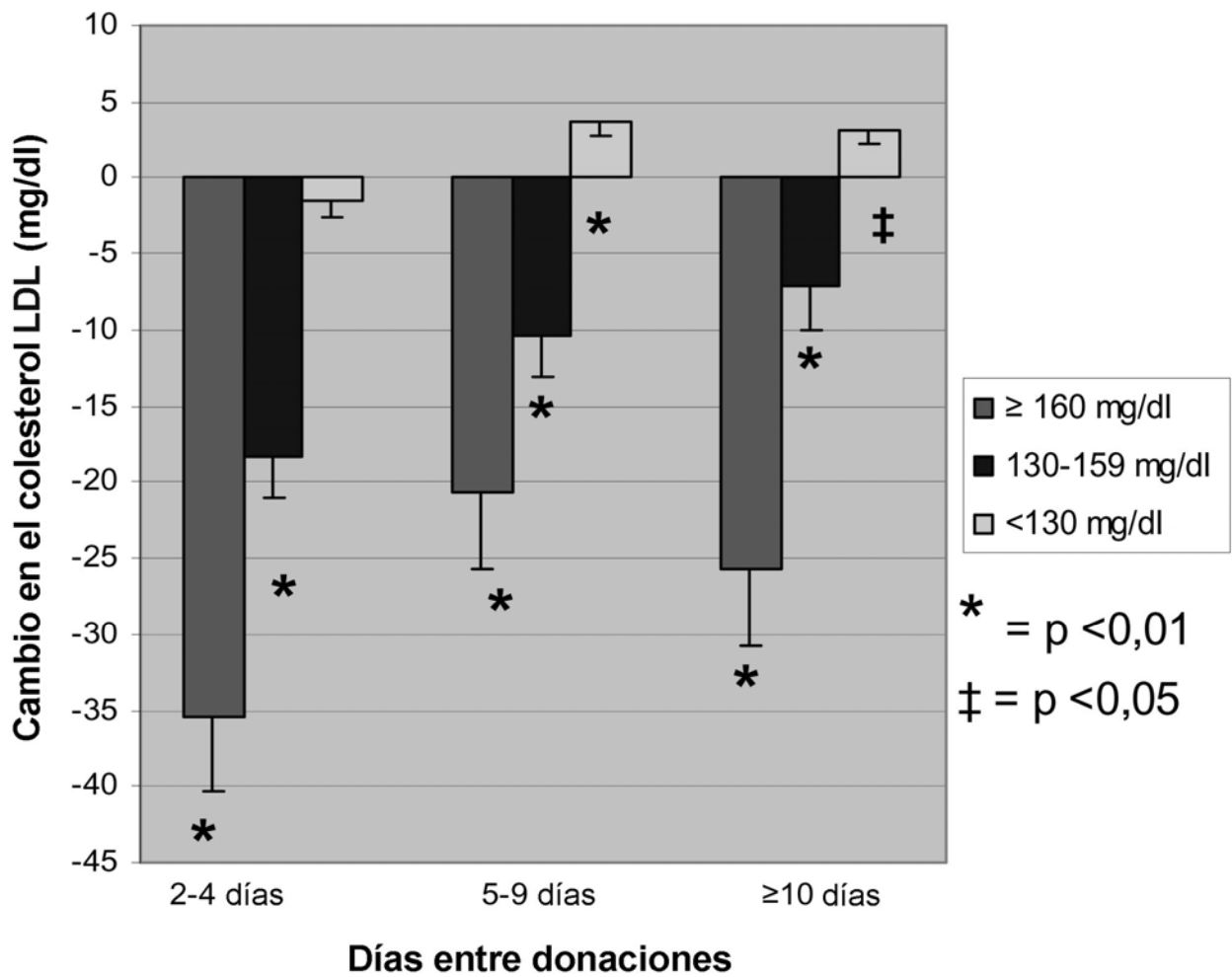


Figura 7

Varones

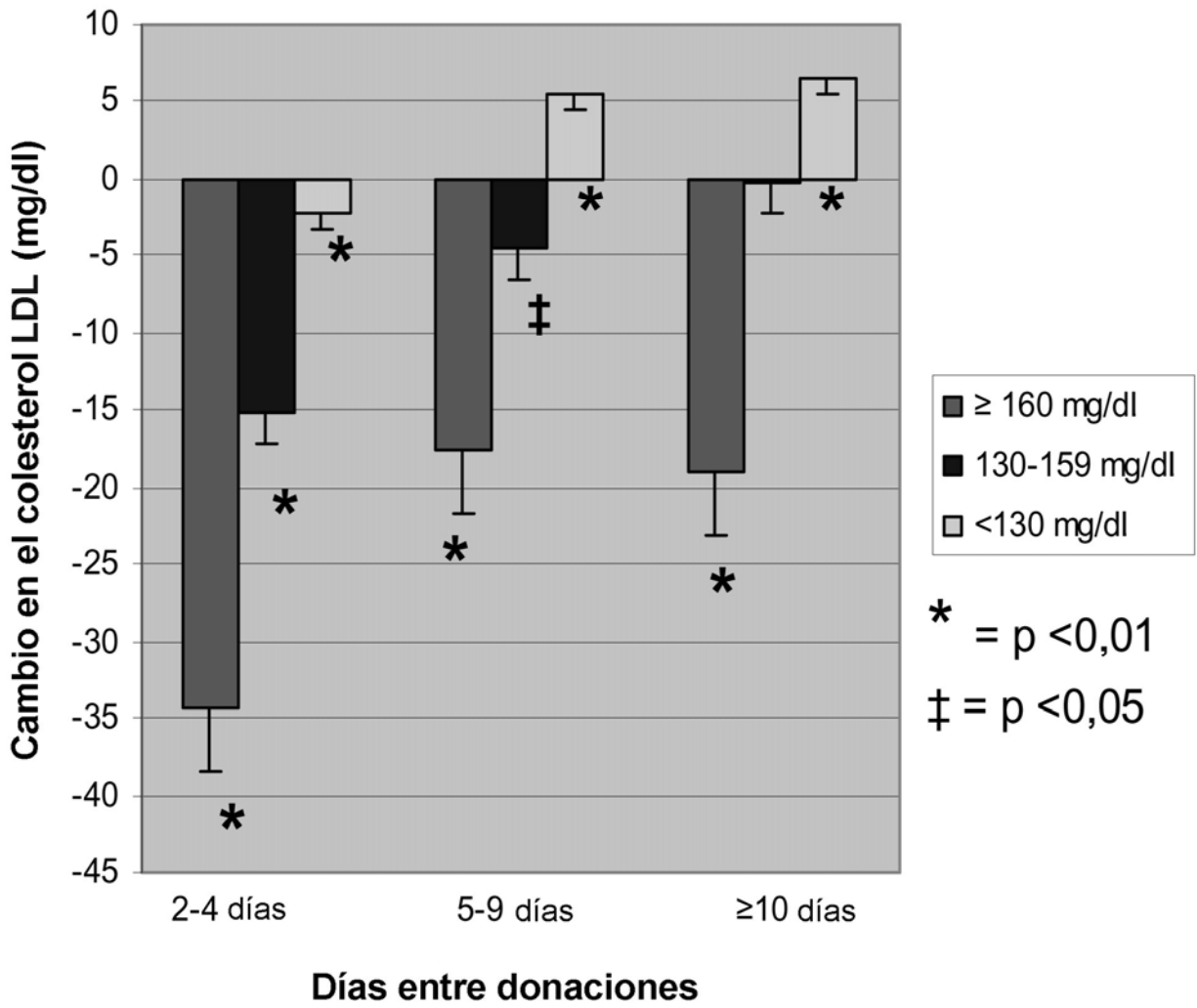


Figura 8

Mujeres

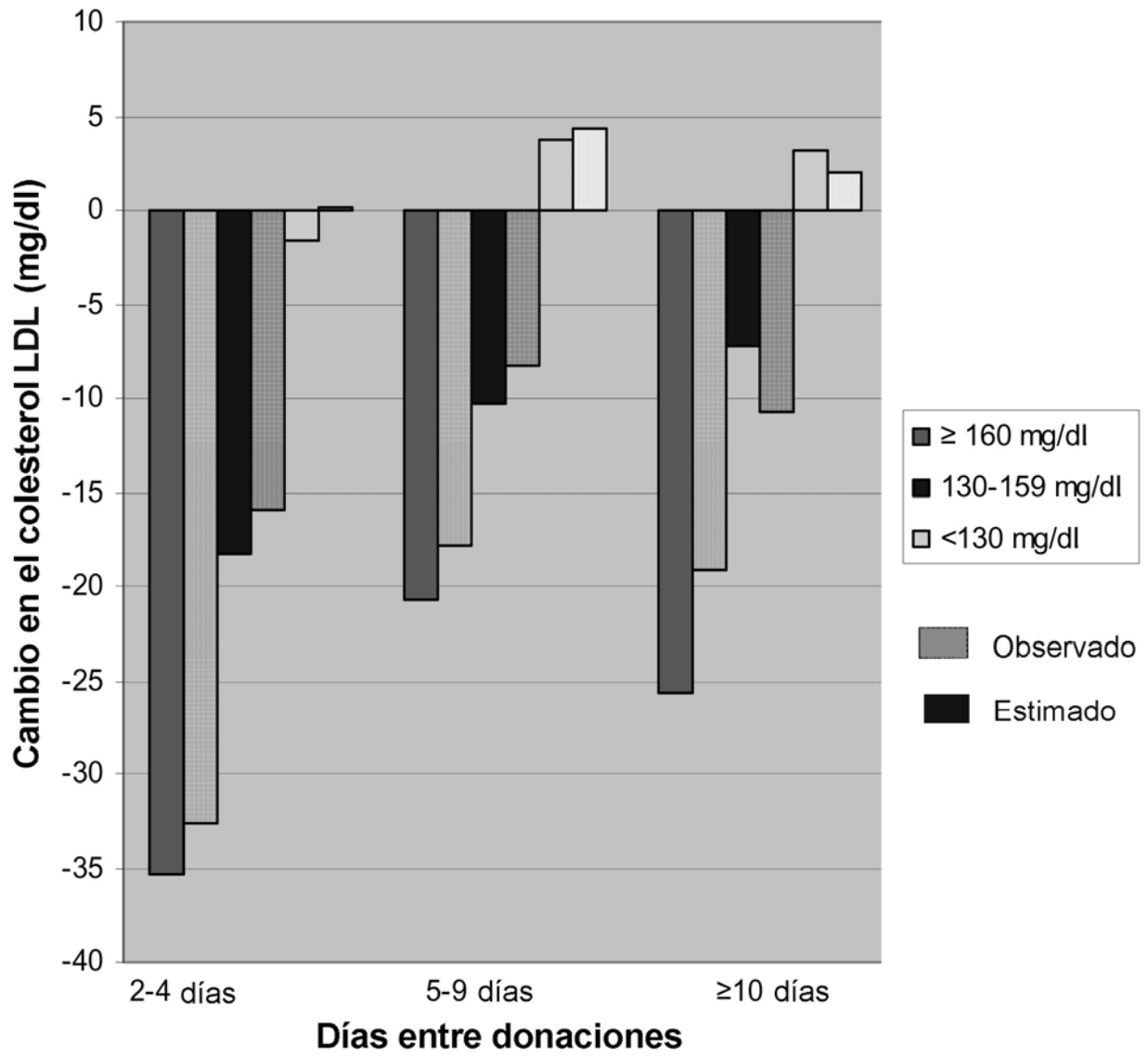


Figura 9

Varones

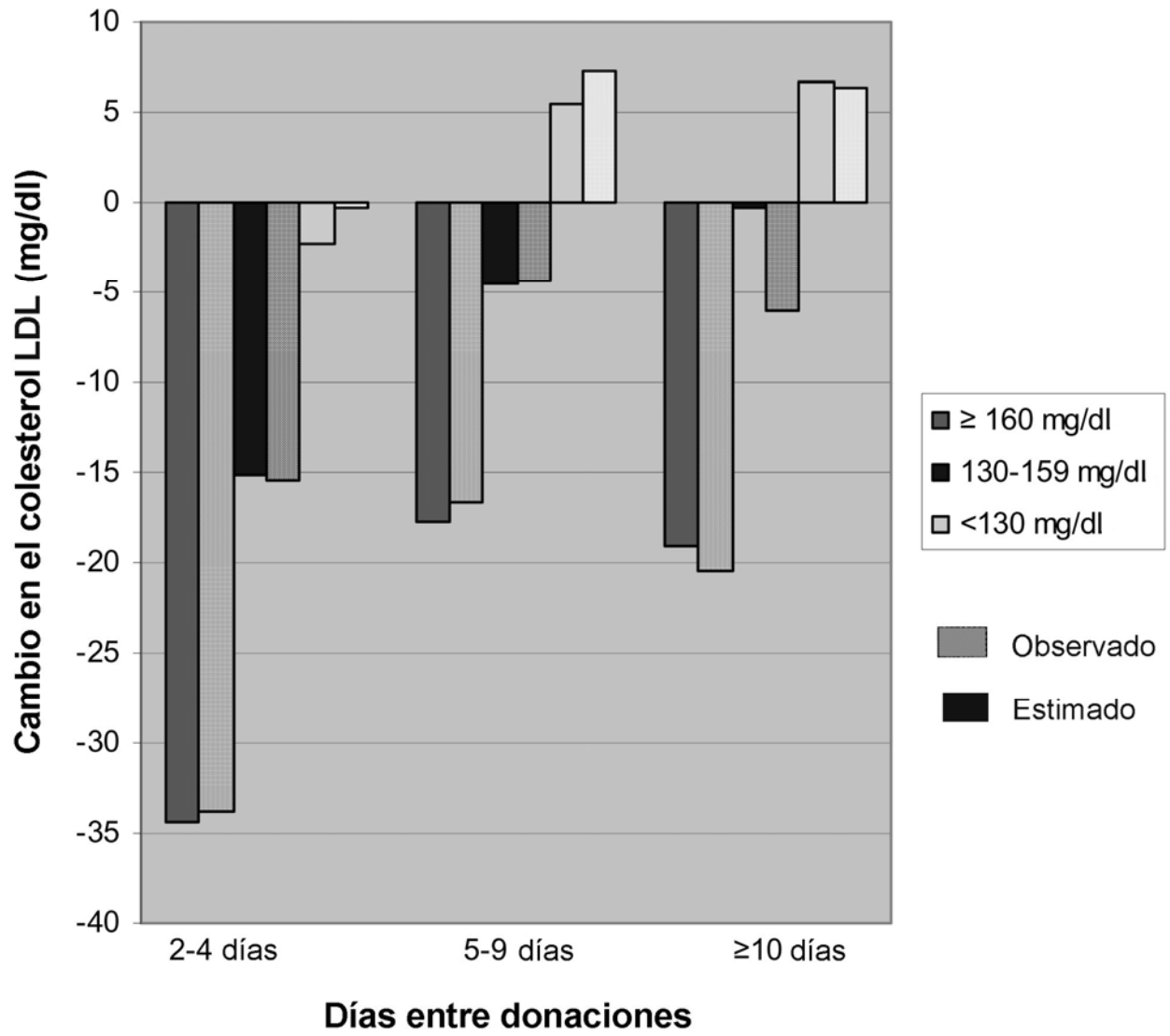


Figura 10

Mujeres

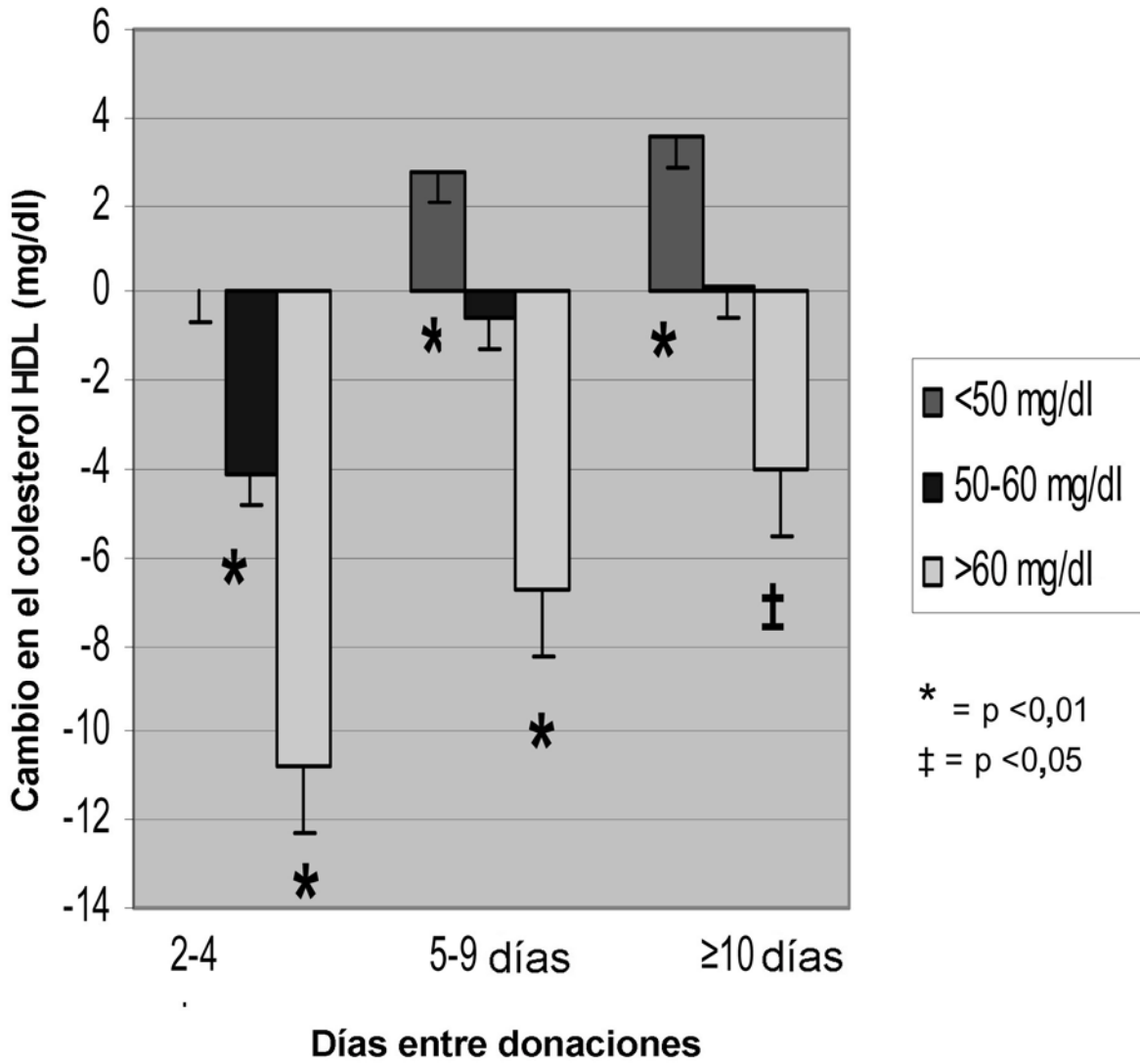


Figura 11

Varones

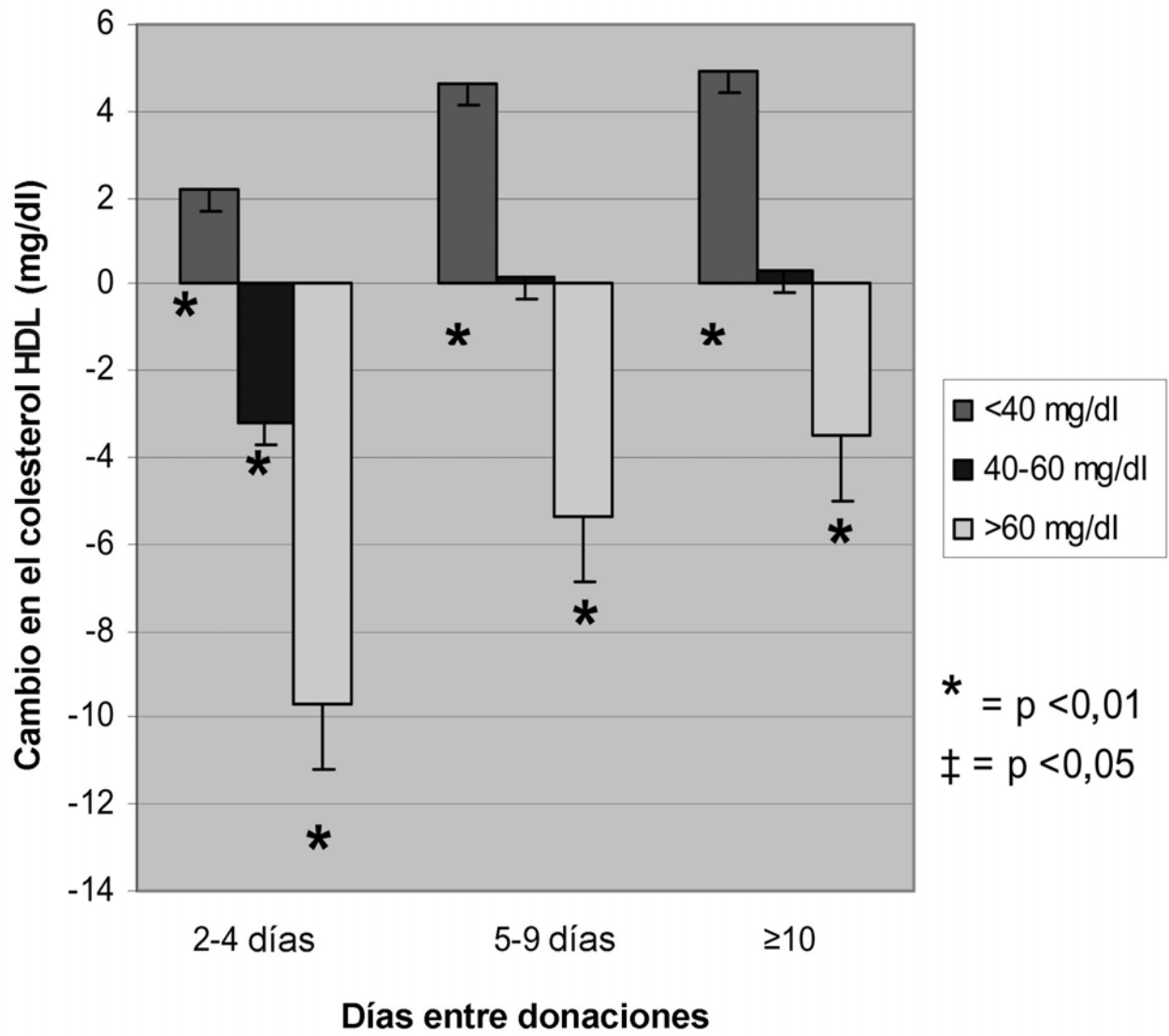


Figura 12

Mujeres

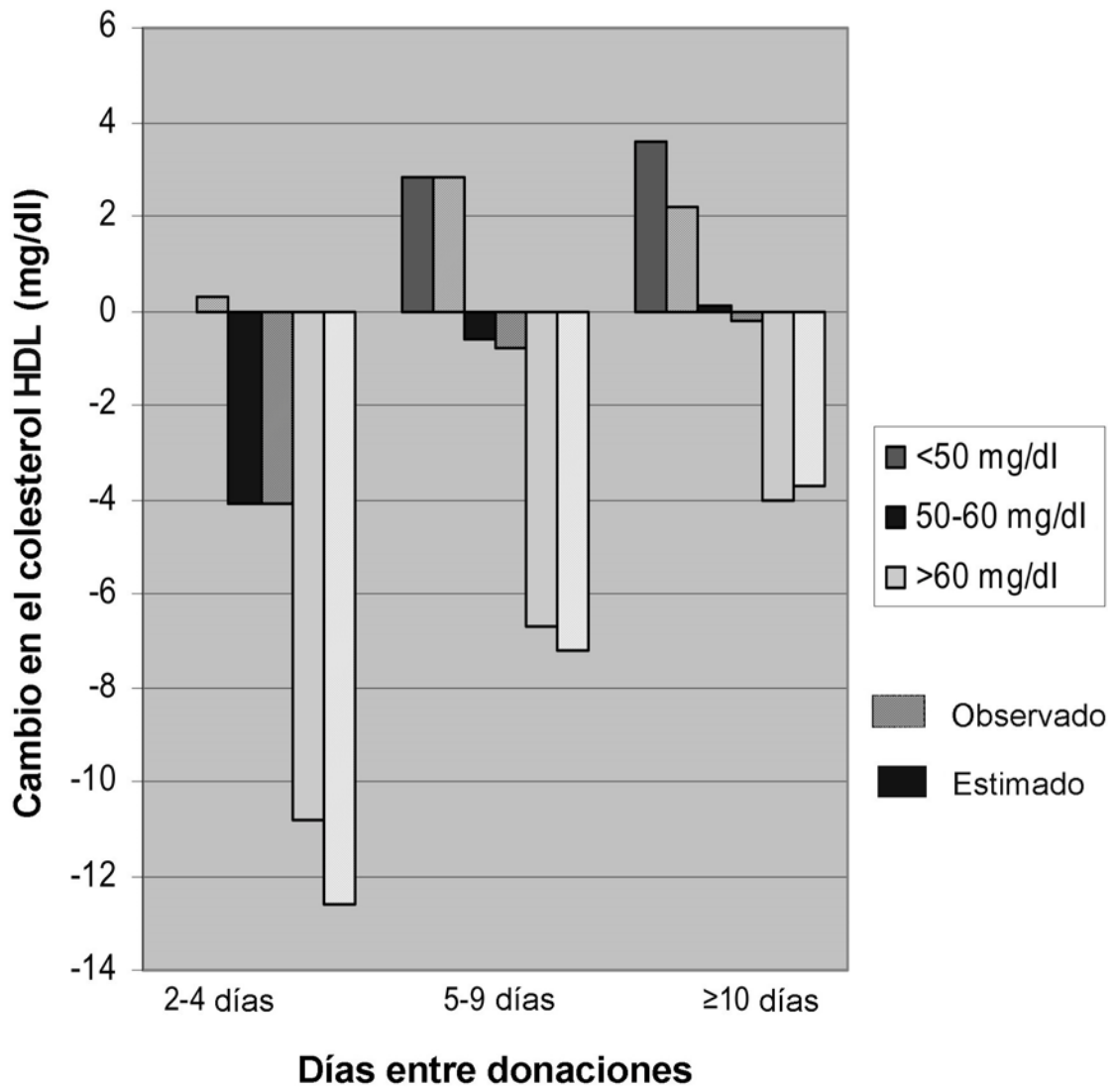


Figura 13

Varones

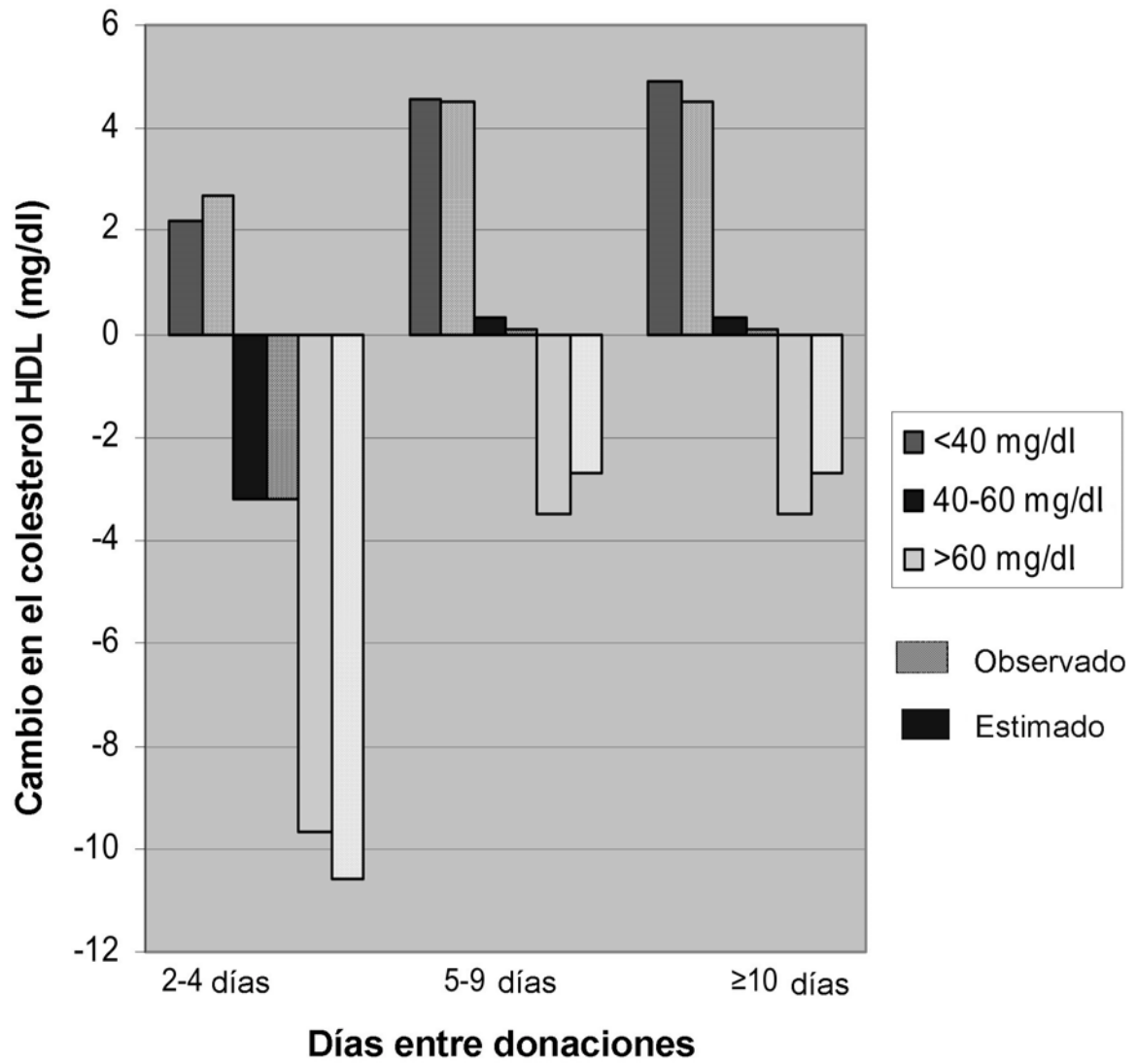


Figura 14