

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 658 418**

51 Int. Cl.:

A01N 57/26	(2006.01)
A61K 31/23	(2006.01)
A61K 31/575	(2006.01)
A61K 31/685	(2006.01)
A61P 31/00	(2006.01)
A61K 9/107	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.09.2013 PCT/US2013/062629**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14099089**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2013 E 13864064 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2017 EP 2934152**

54 Título: **Método para el tratamiento de sepsis en pacientes con niveles de albúmina, colesterol y hdl por encima de los umbrales mínimos**

30 Prioridad:

18.12.2012 US 201213718246

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

09.03.2018

73 Titular/es:

**SEPSICURE L.L.C. (100.0%)
810 Seventh Avenue 29th Floor
New York, NY 10019, US**

72 Inventor/es:

**LEVINE, DANIEL, M.;
PARKER, THOMAS, S.;
GORDON, BRUCE, R. y
SAAL, STUART, D.**

74 Agente/Representante:

RUO , Alessandro

ES 2 658 418 T3

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

DESCRIPCIÓN

Método para el tratamiento de sepsis en pacientes con niveles de albúmina, colesterol y hdl por encima de los umbrales mínimos

CAMPO DE LA INVENCION

[0001] Esta invención se refiere al tratamiento de pacientes que padecen sepsis. Más particularmente, se refiere al tratamiento de subpoblaciones definidas de pacientes que padecen esta afección.

ANTECEDENTES Y TÉCNICA ANTERIOR

[0002] Se ha estimado que hay más de 18 millones de casos de sepsis por año, y la tasa de mortalidad en casos graves lo convierte en la segunda causa de muerte en unidades de cuidados intensivos no coronarias. Véase, por ejemplo, Dellinger, et al., Crit. Care Med, 37(11):2929-2938 (2009), incorporado por referencia; Dellinger, et al., Crit. Care Med, 36(1):296-327 (2008), también incorporado por referencia; Marshall, et al., J Infect. Diseases, 190:527-534 (2004), también incorporado por referencia.

[0003] En términos generales, "sepsis" se refiere a la presencia de una respuesta inflamatoria sistémica que es resultado de una infección bacteriana. A su vez, una respuesta inflamatoria sistémica se define como la presencia de dos o más anomalías en la temperatura corporal, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria o gas en sangre, y un recuento anormal de glóbulos blancos. La "sepsis grave" es el resultado de la disfunción de uno o más órganos como resultado de la respuesta a la infección anterior, mientras que el "choque séptico" se produce con el desarrollo de inestabilidad cardiovascular, incluyendo hipotensión, que también es resultado de una respuesta a la infección anterior. El término "choque séptico grave" incluye tanto sepsis grave como choque séptico.

[0004] Cuando se usa "sepsis" en el presente documento, todas las condiciones anteriores se incluyen bajo la misma.

[0005] Los enfoques para tratar la sepsis incluyen, entre otros, la administración de fluidos intravenosos, antibióticos, vasopresores y esteroides. Ninguno ha tenido mucho éxito y, en el caso de los esteroides, los enfoques terapéuticos son controvertidos. A pesar de estos enfoques, Dellinger et al. (2009), anteriormente, indica que la mortalidad sigue siendo alta, y que permanece insatisfecha una gran necesidad médica.

[0006] La Patente de Estados Unidos N.º 5.674.855 de Levine, et al., cuya descripción se incorpora por referencia, describe emulsiones de diversos materiales, que mostraron eficacia en el tratamiento de la endotoxemia. En resumen, las emulsiones contienen un fosfolípido (fosfatidilcolina), un lípido neutro (triglicérido), y una sal de colato (colato de sodio). Se describen varios rangos de los materiales en relación entre sí. La patente describe un proceso para fabricar la emulsión, así como métodos para la administración intravenosa de la misma.

[0007] Se ensayó la eficacia de un producto basado en estas formulaciones, denominado "GR270773", para determinar la eficacia en pacientes en diálisis con endotoxemia (véase www.clinicaltrials.gov, identificador NCT00506454), y en un estudio muy generalizado presentado por Dellinger (2009), anteriormente. El estudio de diálisis no mostró eficacia en absoluto, y el estudio clínico presentado por Dellinger et al., anteriormente concluyó que la emulsión no mostró una eficacia mayor que el tratamiento con un placebo.

[0008] Ahora se ha encontrado, sin embargo, que las emulsiones del tipo descrito en la patente '855 tienen, de hecho, una eficacia sorprendente en un subconjunto de pacientes, como se define en el presente documento. Tal resultado no era de esperar a partir de la bibliografía que concluyó que las emulsiones fueron ineficaces.

[0009] Los detalles de esta invención se exponen en la Descripción Detallada de las Realizaciones Preferidas a continuación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

[0010] La invención se refiere a un método para tratar la sepsis, que comprende administrar por vía intravenosa una cantidad de una emulsión que comprende (i) un fosfolípido, (ii) un lípido neutro, y (iii) una sal de colato, a un sujeto que presenta suero de albúmina ("Alb" en lo sucesivo) a un nivel de al menos 1,5 g/dl, y uno o tanto colesterol total ("TC" en lo sucesivo) de al menos 40 mg/dl, como lipoproteína de alta densidad ("HDL" en lo sucesivo) de al menos 20 mg/dl. Los sujetos que presentan estos niveles de biomarcadores presentan suficiente lipoproteína y tienen suficiente función hepática para responder a la emulsión y eliminar las toxinas que causan la sepsis.

[0011] Sin desear quedar ligado a ninguna teoría, los parámetros usados se eligieron porque sirven como

5 marcadores para las funciones clave para la depuración de las toxinas que causan sepsis. La albúmina es producida por el hígado, y su concentración en suero se ve afectada por muchos factores. Por ejemplo, se cree que los bajos niveles de albúmina en enfermedades críticas están relacionados con la reducción de la síntesis hepática, el aumento del catabolismo, y la fuga capilar. Por lo tanto, los niveles de albúmina sirven como una forma de medir la depuración hepática de los fosfolípidos.

10 [0012] Con respecto al colesterol y HDL, el estudio de la emulsión terapéutica mostró que funcionaba mediante la administración de fosfolípidos a HDL y otras lipoproteínas. Teóricamente, entonces debe haber algún nivel de lipoproteína endógena que sea tan bajo que el fosfolípido de la emulsión no pueda incorporarse lo suficiente en esas lipoproteínas, haciendo que la emulsión sea ineficaz.

15 [0013] Los sujetos que muestran suficiente Alb y TC o Alb y HDL para cumplir los criterios especificados anteriormente se benefician de la administración de emulsiones de acuerdo con la invención, a un nivel mucho más alto que los pacientes que no lo hacen.

20 [0014] Las emulsiones contienen, relativamente entre sí, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 10 % en peso de sal de colato, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 10 % en peso de lípido neutro, y de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 90 % de peso de fosfolípido. Se pueden añadir otros ingredientes, por ejemplo, vehículos u otros ingredientes inertes, pero las relaciones de los 3 ingredientes entre sí deben ser como se indica. Preferiblemente, la sal de colato es colato de sodio, el lípido neutro es un triglicérido, y el fosfolípido es fosfatidilcolina. Véase la Patente de Estados Unidos N.º 5.674.855, incorporada por referencia anteriormente, para obtener información sobre diversas formulaciones.

25 [0015] Las emulsiones se deben administrar a sujetos por vía intravenosa, en cantidades que varían de aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 1500 mg/kg de peso corporal, y mucho más preferiblemente, se prefiere una dosis de aproximadamente 750 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal durante un período de tres días. También pueden usarse otros regímenes de dosificación.

30 [0016] Dichas dosificaciones se pueden lograr a través de una dosis de carga alta inicial seguida de una dosis de mantenimiento más baja. Por ejemplo, un bolo de 75 mg/kg/h durante 2 horas seguido de 10 mg/kg/h durante 70 horas alcanzaría una dosis de 850 mg/kg durante un período de 72 horas.

35 [0017] En los ejemplos a continuación, se preparó una emulsión que contenía el 7,0 % en peso de triglicérido, el 7,2 % en peso de colato de sodio, y el 85,8 % en peso de fosfatidilcolina. Los sujetos recibieron una dosis intravenosa de 850 mg de emulsión por kg de peso corporal durante un período de 72 horas.

EJEMPLO 1

40 [0018] Se acepta que un medicamento con éxito para pacientes que padecen sepsis debería reducir la mortalidad global en al menos el 5 %, y preferiblemente, al menos el 7 % (véase "P-E" en la columna Beneficio a continuación). Sin embargo, para equiparar directamente la cantidad de pacientes salvados con un medicamento exitoso, a menudo un Beneficio Relativo del 15 % al 20 % es un mejor indicador (véase "Relativo" en la columna de Beneficio a continuación).

45 [0019] Se realizó un análisis de muestras tomadas de sujetos, como se indica en Dellinger et al. (2009), anteriormente. Este estudio de "Dellinger" se conoce como el estudio "LIPOS", y se usa "LIPOS" en lo sucesivo.

50 [0020] Se analizaron muestras de sangre para determinar los niveles de Alb, TC y HDL, usando métodos ya conocidos en la técnica. Dellinger et al. (2009), no midieron Alb, y no pudieron obtener mediciones de TC y HDL en pacientes con tales valores ausentes de los datos LIPOS originales.

Tabla 1. Sujetos en la población total de LIPOS

Grupo	N	% de mortalidad (Muertes/Total)		Beneficio	
		Placebo (P)	850 mg/kg de emulsión (E)	P-E	Relativo
LIPOS	1197	26,9 % (161/599)	25,8 % (154/598)	1,1 %	4,2 %
AlbTC	988	24,5 % (120/490)	22,5 % (112/498)	2,0 %	8,2 %
AlbHDL	593	24,1 % (72/299)	20,1 % (59/294)	4,0 %	16,7 %

55 [0021] En la Tabla 1, indicada arriba anteriormente, LIPOS se refiere a los sujetos que se estudiaron en el estudio presentado en Dellinger et al. (2009). "AlbTC" se refiere a una subpoblación, donde, como se ha indicado anteriormente, Alb \geq 1,5 g/dl y TC \geq 40 mg/dl. "AlbHDL" representa un grupo con niveles de Alb como se describe, anteriormente, y HDL \geq 20 mg/dl.

[0022] Con respecto al "Beneficio", "P-E" es la reducción de la mortalidad, la diferencia en la supervivencia entre los que recibieron la emulsión y los que recibieron placebo. El "Beneficio Relativo" es $1 - RR$, donde RR, el riesgo relativo, es la relación entre la probabilidad de muerte que se produce en el grupo de emulsión frente al grupo de placebo.

[0023] Aunque el Beneficio Relativo fue solo del 4,2 % para toda la población de LIPOS, fue del 8,2 % y del 16,7 %, respectivamente, en los grupos AlbTC y AlbHDL, claramente dentro del intervalo deseado.

EJEMPLO 2

[0024] Análisis adicionales examinaron a una subpoblación de sujetos LIPOS que no recibieron el vasopresor cortisol por vía intravenosa, con el fin de determinar cómo responderían a los criterios de AlbTC y AlbHDL.

[0025] La Tabla 2 muestra cómo los criterios AlbTC y AlbHDL seleccionan sujetos receptivos entre los que no recibieron cortisol. La aplicación de los criterios AlbTC o Alb HDL a este subgrupo da un beneficio P-E del 6,2 % y del 10,8 %, respectivamente, en comparación con el 4,8 % sin aplicar los criterios.

Tabla 2. Subgrupo: Sujetos que no recibieron cortisol intravenoso

Grupo	N	% de mortalidad (Muertes/Total)		Beneficio	
		Placebo (P)	850 mg/kg de emulsión (E)	P-E	Relativo
LIPOS	928	27,0 % (124/459)	22,2 % (104/469)	4,8 %	17,9 %
AlbTC	796	25,5 % (100/392)	19,3 % (78/404)	6,2 %	24,3 %
AlbHDL	474	27,1 % (65/240)	16,2 % (38/234)	10,8 %	40,0 %

[0026] Esta subpoblación de sujetos superó los criterios de beneficio de P-E al 5 % tanto para AlbTC como para AlbHDL, con Beneficios Relativos significativos del 24,3 % y el 40,0 %, respectivamente.

EJEMPLO 3

[0027] Otro análisis tomó una subpoblación de sujetos LIPOS que no tenían una infección intraabdominal. Estos sujetos tenían bacteriemia Gram-negativa, neumonía nosocomial o pielonefritis.

[0028] La Tabla 3 muestra este subgrupo obtenido excluyendo sujetos con infección intra-abdominal, y que solamente contiene sujetos con bacteriemia Gram-negativa, neumonía nosocomial o pielonefritis. Aquí, los criterios AlbTC y AlbHDL otorgan beneficios de tratamiento P-E del 6,2 % y del 8,9 % en comparación con el 4,2 % sin utilizar estos criterios.

Tabla 3. Subgrupo: Sujetos con bacteriemia Gram-negativa, neumonía nosocomial o pielonefritis

Grupo	N	% de mortalidad (Muertes/Total)		Beneficio	
		Placebo (P)	850 mg/kg de emulsión (E)	P-E	Relativo
LIPOS	566	29,0 % (80/276)	24,8 % (72/290)	4,2 %	14,3 %
AlbTC	523	28,2 % (72/255)	22,0 % (59/268)	6,2 %	22,0 %
AlbHDL	336	28,0 % (47/168)	19,0 % (32/168)	8,9 %	31,9 %

[0029] Esta subpoblación de sujetos también superó los criterios de beneficio de P-E al 5 % tanto para AlbTC como para AlbHDL, con Beneficios Relativos elevados del 22,0 % y el 31,9 %, respectivamente.

[0030] La descripción anterior expone los detalles de la invención que es un método para tratar la sepsis en un sujeto que (i) muestra un nivel de albúmina sérica de al menos 1,5 g/dl, y (ii) exhibe al menos uno de nivel de colesterol total de al menos 40 mg/dl, y lipoproteína de alta densidad de al menos 20 mg/dl, administrando por vía intravenosa una emulsión, que comprende (i) un fosfolípido, (ii) un lípido neutro, y (iii) una sal de colato, en el que unos con respecto a los otros, el fosfolípido está presente aproximadamente del 80 % al 90 % en peso, el lípido neutro está presente aproximadamente del 5 % al 10 % en peso, y la sal de colato está presente aproximadamente del 5 % al 10 % en peso, en una cantidad suficiente para tratar dicha sepsis. Preferiblemente, la emulsión se administra durante un período de tres días, en una cantidad que varía de aproximadamente 500 mg/kg a aproximadamente 1500 mg/kg de peso corporal, y más preferiblemente de aproximadamente 750 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal. Más preferiblemente, la dosificación se ajusta a 850 mg/kg de peso corporal.

[0031] El modo de administración puede variar, es decir, puede ser completamente continuo a lo largo de un marco de tiempo dado, o puede tomar la forma de grandes dosis de bolo "inicial" seguido de una dosificación más

pequeña y continua, como se ha mostrado anteriormente.

5 **[0032]** Los sujetos a tratar por la invención pueden o no haber recibido un vasopresor, tal como cortisol, y pueden ser sujetos que no presentan infecciones intra-abdominales, pero presentan uno o más síntomas de neumonía nosocomial, pielonefritis o bacteriemia. La bacteriemia puede ser causada por bacterias Gram-negativas y/o Gram-positivas, ya que puede ser sepsis en general.

10 **[0033]** Otras características de la invención serán evidentes para el experto en la técnica y no necesitan ser reiteradas aquí.

15 **[0034]** Los términos y la expresión que se han empleado se usan como términos de descripción y no de limitación, y no hay intención en el uso de dichos términos y expresión de excluir ningún equivalente de las características mostradas y descritas o porciones de las mismas, reconociéndose que son posibles diversas modificaciones dentro del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una emulsión que comprende (i) un fosfolípido, (ii) un lípido neutro y (iii) una sal de colato para su uso en el tratamiento de la sepsis mediante la administración intravenosa a un sujeto que tiene (a) un nivel de albúmina sérica de al menos 1,5 g/dl, y (b) uno o ambos de un nivel de colesterol total de al menos 40 mg/dl como un nivel de lipoproteína de alta densidad de al menos 20 mg/dl, pero no para un sujeto que no presente (a) ni al menos uno de (b).
- 10 **2.** La emulsión para su uso de la reivindicación 1, en la que dicha emulsión comprende:
- (i) de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 90 % en peso de fosfolípido,
 - (ii) de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 10 % en peso de lípidos neutros, y
 - (iii) de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 10 % en peso de sal de colato.
- 15 **3.** La emulsión para su uso de la reivindicación 1, en la que dicho fosfolípido es fosfatidilcolina.
- 4.** La emulsión para su uso de la reivindicación 1, en la que dicho lípido neutro es un triglicérido.
- 5.** La emulsión para su uso de la reivindicación 1, en la que dicha sal de colato es colato de sodio.
- 20 **6.** La emulsión para su uso de la reivindicación 1, que comprende administrar dicha emulsión en una cantidad que varía de 500 mg/kg de peso corporal a 1500 mg/kg de peso corporal de dicho sujeto.
- 25 **7.** La emulsión para su uso de la reivindicación 6, que comprende administrar dicha emulsión durante un período de 72 horas.
- 8.** La emulsión para su uso de la reivindicación 6, que comprende administrar dicha emulsión en una cantidad que varía de 750 mg/kg de peso corporal a 1000 mg/kg de peso corporal.
- 30 **9.** La emulsión para su uso de la reivindicación 1, en la que dicho sujeto ha recibido o está recibiendo un vasopresor.
- 10.** La emulsión para su uso de la reivindicación 1, en la que dicho sujeto no ha recibido un vasopresor.
- 35 **11.** La emulsión para su uso de la reivindicación 1, en la que dicha sepsis es causada por bacterias Gram-negativas.
- 12.** La emulsión para su uso de la reivindicación 1, en la que dicha sepsis es causada por bacterias Gram-positivas.
- 13.** La emulsión para su uso de la reivindicación 1, en la que dicho sujeto padece bacteriemia.
- 40 **14.** La emulsión para su uso de la reivindicación 1, en la que dicho sujeto padece neumonía nosocomial.
- 15.** La emulsión para su uso de la reivindicación 1, en la que dicho sujeto sufre de pielonefritis.
- 16.** La emulsión para su uso de la reivindicación 1, en la que dicho sujeto no padece una infección intraabdominal.