

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 764 733**

51 Int. Cl.:

A61K 38/45 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.05.2011 PCT/US2011/035500**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.11.2011 WO11140429**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2011 E 11720265 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2019 EP 2566505**

54 Título: **Administración de esteres de colesterilo a tejidos esteroideogénicos**

30 Prioridad:

06.05.2010 US 331909 P

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

04.06.2020

73 Titular/es:

**ALPHACORE PHARMA LLC (100.0%)
333 Parkland Plaza
Ann Arbor, MI 48103, US**

72 Inventor/es:

**AUERBACH, BRUCE. J.;
HOMAN, REYNOLD y
KRAUSE, BRIAN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 764 733 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

Administración de ésteres de colesterol a tejidos esteroideogénicos

Campo

5 Esta divulgación se refiere generalmente al campo de la medicina, y en particular al tratamiento de enfermedades caracterizadas por la disminución de las reservas de éster de colesterol en tejidos esteroideogénicos, reduciendo la capacidad del tejido para producir esteroides, especialmente durante períodos de demanda, estrés y/o inflamación sistémica.

Antecedentes

10 Normalmente, el exceso de colesterol se elimina de los tejidos, tales como las arterias, y se administra al hígado para su excreción en la bilis mediante un procedimiento conocido como transporte inverso de colesterol (RCT). En la primera etapa del RCT, el colesterol pasa de las células de los tejidos a las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en la circulación. En la segunda etapa, la enzima lecitina:colesterol aciltransferasa (LCAT) mejora la capacidad de transporte de colesterol de HDL al catalizar la transesterificación de un ácido graso de lecitina en HDL a colesterol para formar éster de colesterol (CE). El producto de éster de colesterol se acumula en el interior de HDL hasta que se elimina en los receptores de HDL en el hígado. Gran parte del CE que ingresa al hígado se convierte en colesterol y ácidos biliares que se excretan en la bilis. El mismo procedimiento de administración de CE mediado por el receptor de HDL ocurre en los tejidos esteroideogénicos para mantener un suministro de colesterol para la producción de esteroides. El receptor de HDL para este procedimiento se cree actualmente que es el receptor eliminador B1 (SR-B1).

20 La proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) es una proteína plasmática responsable de la transferencia neta de CE de HDL a las beta-lipoproteínas (VLDL y LDL). Los humanos deficientes en CETP tienen niveles muy elevados de HDL enriquecida con CE. Se ha demostrado que los inhibidores de CETP bloquean la transferencia de CE de HDL a LDL, aumenta de este modo rápidamente la HDL-C (donde C representa el colesterol total y está compuesto por colesterol y CE) y reduce la LDL-C. La HDL resultante se enriquece característicamente en CE, similar a HDL aislada del plasma deficiente en CETP.

30 Los tejidos esteroideogénicos, incluidas las glándulas suprarrenales, las gónadas (testículos y ovarios) y el timo, dependen de las reservas intracelulares de los ésteres de colesterol como fuente de colesterol para la síntesis de esteroides tales como el cortisol, los estrógenos y los andrógenos. Cuando es necesario, el enlace éster es escindido por la enzima colesterol esterasa, liberando colesterol para su uso en la producción de esteroides. En tiempos de estrés, las reservas de CE pueden agotarse rápidamente, y sin la reposición de CE, la producción de esteroides se ve muy afectada. Los experimentos in vitro han demostrado que la HDL aislada de pacientes con deficiencia de CETP puede administrar más CE a través de SR-B1 que la HDL aislada de sujetos normales.

35 En ratones, la HDL-CE baja da como resultado un contenido reducido de CE en glándulas suprarrenales, testículos y ovarios. Esta disminución en el contenido de CE parece afectar la reproducción y la capacidad de las glándulas suprarrenales para producir cortisol durante los períodos de estrés. En humanos, la hipoalfalipoproteinemia (HDL-C baja) es un sello distintivo de los trastornos genéticos, tales como la deficiencia de LCAT y la enfermedad de Tángier. La hipoalfalipoproteinemia también ocurre en una variedad de trastornos no genéticos que incluyen infección, inflamación, enfermedades autoinmunes, enfermedades artríticas, septicemia, traumatismos, quemaduras, enfermedad hepática (por ejemplo, hepatitis, fibrosis, cirrosis, hiperplasia del conducto biliar, atresia del conducto biliar, trasplante de órganos, intoxicación por metales pesados) y enfermedad renal.

45 Aunque no es una patología primaria en estas enfermedades, la disminución de HDL-CE reduce la administración de colesterol a los tejidos esteroideogénicos, disminuyendo, de este modo, la capacidad del cuerpo para producir glucocorticoides, hormonas y otros esteroides críticos. Esta capacidad reducida para la producción de esteroides puede exacerbar las afecciones subyacentes. Como factor de capitalización, el empeoramiento de la afección subyacente puede disminuir aún más el nivel de HDL-CE. En algunos casos, este ciclo puede conducir a una afección potencialmente mortal, incluso la muerte. Después de un traumatismo o una infección grave, los pacientes pueden haber reducido los niveles de HDL-C, o pueden estar en riesgo de que disminuyan los niveles de HDL-C. Sería útil normalizar o aumentar los niveles de HDL-C para normalizar o aumentar la esteroidogénesis en estos pacientes.

50 Se están investigando formas artificiales de HDL que consisten en fosfolípidos y apolipoproteína A-1, o en fosfolípidos y miméticos de apolipoproteína A-1, para el tratamiento de pacientes que tienen trastornos cardiovasculares tales como aterosclerosis. Tales tratamientos se basan en la capacidad de estas HDL artificiales para eliminar el exceso de colesterol de tejidos tales como las arterias. Sin embargo, debido a que estas versiones de HDL artificial carecen de colesterol o ésteres de colesterol, no son capaces de administrar CE a las glándulas suprarrenales de forma inmediata, ya que es necesario para normalizar o aumentar la esteroidogénesis y de hecho funcionarían para eliminar el colesterol de los tejidos. En algunos casos, los pacientes con riesgo de insuficiencia suprarrenal tienen niveles reducidos de LCAT y, por lo tanto, tienen una capacidad reducida para producir HDL-CE

(la forma de colesterol usada para reponer las glándulas suprarrenales), lo que resulta en niveles bajos de HDL-CE. Debido a que estas formas artificiales de HDL no corrigen la deficiencia de LCAT o HDL-CE, no proporcionan un tratamiento eficaz para pacientes de cuidados críticos con riesgo de insuficiencia suprarrenal.

5 De este modo, existe la necesidad de tratamientos para aumentar la disponibilidad de CE para tejidos esteroideogénicos en pacientes que tienen trastornos asociados con una función disminuida de tejidos esteroideogénicos tales como las glándulas suprarrenales, las gónadas y el timo.

Resumen

10 Las composiciones y usos descritos en la presente divulgación modulan la cantidad de esteroides producidos por los tejidos esteroideogénicos al normalizar o aumentar las concentraciones de HDL-CE en plasma, manteniendo o aumentando los niveles en plasma de esteroides mediante la administración de una dosis eficaz de LCAT, o una combinación de LCAT con una partícula de administración de colesterol (CDP). La presente divulgación describe LCAT para uso en el tratamiento de afecciones caracterizadas por una función reducida de tejidos esteroideogénicos. La presente divulgación describe LCAT para uso en el tratamiento de afecciones caracterizadas por insuficiencia suprarrenal.

15 Descripción detallada

Como se usa en este documento, "insuficiencia suprarrenal" significa una afección en la que las glándulas suprarrenales no producen cantidades apropiadas de hormonas esteroides. Tales afecciones incluyen afecciones congénitas tales como la enfermedad de Addison; e insuficiencia suprarrenal no congénita.

20 Como se usa en este documento, la insuficiencia suprarrenal no congénita incluye "afecciones adquiridas", por ejemplo: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; infección; inflamación; septicemia; traumatismo; quemaduras, enfermedad hepática, incluyendo hepatitis, síndrome hepatorenal, fibrosis, cirrosis, hiperplasia del conducto biliar o atresia del conducto biliar; enfermedad del riñón; trasplante de órgano; o intoxicación por metales pesados.

25 La insuficiencia suprarrenal relativa también incluye afecciones en las que los niveles de esteroides, por ejemplo, los niveles de cortisol, están en el rango normal, aunque existe una respuesta suprarrenal inadecuada para suprimir la respuesta inflamatoria a traumatismos, quemaduras, infecciones o septicemia.

El "síndrome de respuesta inflamatoria sistémica" o "SIRS" se refiere a un estado inflamatorio que afecta a todo el cuerpo y puede ser causado por isquemia, inflamación, traumatismo, infección o una combinación de varios insultos, por ejemplo, septicemia.

30 El término "que trata" u otras formas de la palabra tales como "tratamiento" o "tratar" se usa en este documento para significar que la administración de un compuesto usado en la presente divulgación mitiga una enfermedad o un trastorno en un huésped y/o reduce, inhibe o elimina una característica o evento particular asociado con un trastorno (por ejemplo, esteroideogénesis reducida). De este modo, el término "tratamiento" incluye, prevenir que ocurra un trastorno en un huésped, particularmente cuando el huésped está predispuesto a adquirir el trastorno; inhibiendo el desorden; y/o aliviar o revertir el trastorno. En la medida en que los usos de la presente divulgación están dirigidos a prevenir trastornos, se entiende que el término "prevenir" no requiere que el estado de la enfermedad sea completamente frustrado. Más bien, como se usa en este documento, el término prevención se refiere a la capacidad del experto en el arte para identificar una población que sea susceptible a trastornos, de modo que la administración de los compuestos de la presente divulgación pueda ocurrir antes del inicio de una enfermedad. El término no implica que el estado de la enfermedad se evite por completo.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones de esta especificación, la palabra "comprender" y otras formas de la palabra, tales como "que comprende" y "comprende", significa que incluye, y no pretende excluir, por ejemplo, otros aditivos, componentes, números enteros o etapas.

45 Como se usa en este documento, las formas singulares "uno", "una" y "el" incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario

"Entre" como se usa en este documento incluye, por ejemplo, "entre 1 mg y 5000 mg" incluye 1 mg y 5000 mg.

"Desde" como se usa en este documento incluye, por ejemplo, "desde 1 mg a 5000 mg" incluye 1 mg y 5000 mg.

"SC" significa inyección subcutánea.

"IV" significa inyección o infusión intravenosa.

50 "IM" significa inyección intramuscular.

"FC" es una abreviatura de colesterol libre y, como se usa en este documento, significa colesterol no esterificado.

"CE" es una abreviatura de éster de colesterol

"CDP" y "partícula de administración de éster de colesterol" se usan indistintamente y, como se usa en este documento, significa una molécula que puede proporcionar CE al tejido esteroideogénico, que incluye: un complejo de apolipoproteína AI, fosfolípido y éster de colesterol; un complejo de apolipoproteína AI, fosfolípido, colesterol y éster de colesterol; un complejo de uno o más péptidos anfipáticos de 18-40 aminoácidos de longitud, fosfolípidos y éster de colesterol; o HDL nativa. Los fosfolípidos apropiados para su uso en la producción de CDP incluyen fosfatidilcolina, esfingomielina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, fosfatidilglicerol, cardioplipina y mezclas de los mismos. El término CDP abarca rHDL, mHDL y HDL nativa.

5 "rHDL" y "HDL reconstituida" se usan indistintamente y, como se usa en este documento, significa un complejo de apolipoproteína AI, fosfolípido y éster de colesterol; o un complejo de apolipoproteína AI, fosfolípido, colesterol y éster de colesterol. Los fosfolípidos apropiados para su uso en la producción de rHDL incluyen fosfatidilcolina, esfingomielina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, fosfatidilglicerol, cardioplipina y mezclas de los mismos.

15 "mHDL" y "HDL mimética" se usan indistintamente y, como se usa en este documento, significa un complejo de uno o más péptidos anfipáticos de 18-40 aminoácidos de longitud, fosfolípidos y éster de colesterol; o un complejo de uno o más péptidos anfipáticos de 18-40 aminoácidos de longitud, fosfolípidos, colesterol y éster de colesterol. Los fosfolípidos apropiados para su uso en la producción de mHDL incluyen fosfatidilcolina, esfingomielina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, fosfatidilglicerol, cardioplipina y mezclas de los mismos. Los péptidos anfipáticos apropiados para su uso en la producción de CDP incluyen (Song et. al, (2009) Int J Biol Sci5:637-646), (A.V. Bocharov et al. (2004) J. Biol. Chem. 279: 36072-36082), 5A y análogos (W. D'Souza et al (2010) Circ. Res. 107:217-227), A-IconA (G.M. Anantharamaiah (2007) J. Lipid Res. 48:1915-1923), variantes de apoAI triméricas (Graversen, et al, 2008); Ac-hE18A-NH2 (Datta, et al, 2000; 2001), y péptidos descritos en D Busseuil et al. (2008) Br J Pharmacol. 154(4): 765-773.

25 "HDL nativa" significa HDL aislada de plasma. Estas partículas contienen fosfolípidos, proteínas, colesterol y éster de colesterol.

Como se usa en este documento, un "nivel normal de HDL-CE" significa una concentración en plasma de HDL-CE que está presente en un sujeto sano promedio no tratado que actualmente no está en ningún medicamento que pueda alterar los niveles de HDL-CE.

30 Como se usa en este documento, "un nivel normal de un esteroide" significa una concentración en plasma de un esteroide particular que está presente en un sujeto no tratado sano promedio que no está actualmente en ningún medicamento que pueda alterar el nivel de ese esteroide particular.

"LCAT" es una abreviatura de lecitina-colesterol aciltransferasa.

35 "LCAT" o "polipéptido de LCAT" cuando se usa en este documento abarca LCAT de secuencia nativa, variantes de LCAT, LCAT modificada, derivados de LCAT y LCAT quimérica. Una "secuencia nativa de LCAT" comprende un polipéptido que tiene la misma secuencia de aminoácidos que una LCAT derivada de la naturaleza. De este modo, una secuencia nativa de LCAT abarca específicamente formas truncadas de LCAT de origen natural y variantes alélicas de LCAT de origen natural, formas variantes de origen natural (por ejemplo, formas empalmadas alternativamente). La secuencia nativa preferida de LCAT es una secuencia nativa madura de LCAT.

40 "LCAT modificada" significa un polipéptido que tiene actividad de LCAT, en el que uno o más aminoácidos en el polipéptido de LCAT nativa se sustituye con otro aminoácido, o se agrega uno o más aminoácidos, o se elimina uno o más aminoácidos desde, hasta una porción del polipéptido nativo, incluido el aminoácido N-terminal o C-terminal. Los ejemplos de sustituciones incluyen sustituciones conservadoras de aminoácidos, o sustituciones con aminoácidos no naturales. Las sustituciones de aminoácidos conservadoras de ejemplo no limitantes se describen en la Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2009/0081182.

Los derivados de LCAT incluyen polipéptidos de LCAT nativa o modificada que han sido alterados para mejorar la actividad, solubilidad, absorción y/o semivida biológica. Un experto en el arte estaría familiarizado con los métodos para derivar los polipéptidos para mejorar sus propiedades farmacológicas.

50 Tabla 1

Residuos originales	Sustituciones conservadoras de ejemplo
A	G, S
R	K

N	Q, H
D	E
C	S
Q	N
E	D
G	A, P
H	N, Q
I	L, V
L	I, V
K	R, Q, E
M	L, Y, I
F	M, L, Y
S	T
T	S
W	Y
Tyr	W, F
Val	I, L

"ApoA-1", "polipéptido ApoA-I" y "Apolipoproteína A-1" se usan indistintamente en este documento.

"ApoA-1" como se usa en este documento abarca la secuencia nativa de apoA-1, apoA-1 modificada, derivados de apoA-1 y apoA-1 quimérica.

- 5 Una "secuencia nativa de apoA-1" comprende un polipéptido que tiene la misma secuencia de aminoácidos que un polipéptido de apoA-1 derivado de la naturaleza. De este modo, una secuencia nativa de apoA-1 abarca específicamente formas truncadas de apoA-1 de origen natural y variantes alélicas de apoA-1 de origen natural, formas variantes de origen natural (por ejemplo, formas empalmadas alternativamente) y pre-pro o proapoA-1. La secuencia nativa preferida apoA-1 es una secuencia nativa madura de apoA-1.
- 10 "ApoA-1 modificada" significa un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos que difiere de una secuencia de polipéptidos de apoA-1 nativa en que uno o más aminoácidos se sustituyen con un aminoácido diferente, o se añaden uno o más aminoácidos, o se elimina uno o más aminoácidos y en la que el polipéptido retiene la capacidad de formar una CDP. Los ejemplos de tales sustituciones incluyen sustituciones conservadoras o sustituciones con aminoácidos que no se producen de forma natural.
- 15 Los derivados de apoA-1 incluyen polipéptidos de Apo A-I nativa o modificada que han sido alterados para mejorar la solubilidad, absorción, semivida biológica y en los que el derivado retiene la capacidad de formar una CDP. Los derivados de polipéptidos son bien conocidos en la técnica, por ejemplo, pegilación. Un experto en el arte estaría familiarizado con los métodos para derivar los polipéptidos para mejorar sus propiedades farmacológicas.
- 20 HDL-C se refiere a HDL que comprende colesterol con o sin éster de colesterol. (donde C representa el colesterol total y está compuesto tanto de colesterol como de éster de colesterol) HDL-CE se refiere al componente de éster de colesterol de HDL.
- 25 El término "cantidad eficaz", como se usa en este documento, significa una cantidad de LCAT o una combinación de LCAT con una CDP, eficaz a las dosificaciones y durante los períodos de tiempo necesarios para lograr el resultado deseado o terapéutico. Una cantidad eficaz puede variar según los factores conocidos en la técnica, tales como el estado de la enfermedad, la edad, el sexo y el peso del sujeto que se está tratando. Aunque se pueden describir regímenes de dosificación particulares en los ejemplos en este documento, un experto en el arte apreciaría que el régimen de dosificación se puede alterar para proporcionar una respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, se pueden administrar varias dosis divididas diariamente o la dosis se puede reducir proporcionalmente según lo

indiquen las exigencias de la situación terapéutica. Además, las composiciones de esta divulgación se pueden administrar con la frecuencia necesaria para lograr la respuesta terapéutica óptima.

5 Los lípidos apropiados para su uso en la producción de las composiciones de la presente divulgación incluyen lípidos y fosfolípidos naturales y sintetizados (sintéticos), fosfatidilcolina, esfingomiélin, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, fosfatidilglicerol, cardiolipina; fosfatidilcolina en la que un ácido graso se esterifica en la posición SN-1 del esqueleto de glicerol de fosfatidilcolina en la que los ácidos grasos incluyen los ácidos mirístico, palmítico, palmitoleico, oleico y esteárico; fosfatidilcolina en la que un ácido graso se esterifica en la posición SN-2 del esqueleto de glicerol de fosfatidilcolina, en la que los ácidos grasos incluyen los ácidos mirístico, palmítico, palmitoleico, oleico y esteárico; fosfatidilcolina en la que las posiciones SN-1 o SN-2 del esqueleto de glicerol están unidas por enlaces éter a alcoholes grasos que incluyen tetradecanol, hexadecanol y octadecanol; también se incluyen fosfolípidos como se describe en los que la unidad estructural esterificada al grupo fosfato en lugar de colina es etanolamina, serina, glicerol o inositol.

15 Los sujetos que tienen afecciones asociadas con insuficiencia suprarrenal a menudo tienen niveles disminuidos de HDL-CE. Dichas afecciones incluyen síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, infección, inflamación, enfermedades autoinmunes, enfermedades artríticas, septicemia, traumatismo, quemaduras, enfermedad hepática (por ejemplo, hepatitis, fibrosis, cirrosis, hiperplasia del conducto biliar, atresia del conducto biliar, trasplante de órganos, intoxicación por metales pesados) y enfermedad renal.

20 Aunque no es una patología primaria en estas enfermedades, la disminución de HDL-CE reduce la administración de colesterol a los tejidos esteroideogénicos, disminuyendo, de este modo la capacidad del cuerpo para producir glucocorticoides, hormonas y otros esteroides críticos. La glándula suprarrenal no almacena cortisol, depende del colesterol derivado del éster de colesterol suministrado por HDL-CE para la síntesis de cortisol. Esta capacidad reducida para la producción de esteroides puede exacerbar las afecciones subyacentes que conducen a complicaciones graves. La presente divulgación proporciona LCAT para uso en la elevación profiláctica de los niveles de HDL-CE en pacientes que pueden tener HDL-C normal a elevado cuando se presentan después de un traumatismo, infección grave o antes de una cirugía mayor, para prevenir la caída significativa de HDL-C que ocurre habitualmente en estos pacientes. Además, la presente divulgación proporciona LCAT para su uso en el tratamiento de pacientes que actualmente tienen niveles reducidos de HDL-C, después de un traumatismo o infección grave para prevenir un nivel disminuido de niveles de HDL-C.

25 La LCAT es responsable de la producción de HDL-CE a través de la esterificación del componente de colesterol libre de HDL-C. De este modo, el aumento de los niveles de LCAT o la actividad de LCAT aumenta la cantidad de HDL-CE disponible para la administración a tejidos esteroideogénicos. Por ejemplo, a las glándulas suprarrenales permitiendo así la reposición de las reservas de colesterol suprarrenal que se usan en la producción de corticosteroides. El nivel de LCAT y/o la actividad de LCAT pueden aumentarse por cualquier medio disponible.

30 De acuerdo con lo anterior, la presente divulgación proporciona LCAT para su uso en la modulación del contenido de lípidos de tejidos esteroideogénicos en un paciente que padece una afección en la que se reduce la función de los tejidos esteroideogénicos, en la que dicha afección es una afección aguda como se define a continuación. En una realización, el contenido de lípidos se modula administrando una dosis eficaz de LCAT. En otra realización, el contenido de lípidos se modula administrando en combinación, dos o más agentes en los que un agente es LCAT, y el otro agente o agentes se seleccionan independientemente de HDL, rHDL y mHDL nativas. Los dos o más agentes se pueden administrar en cualquier orden, por ejemplo, simultánea o secuencialmente.

35 Una realización de la presente divulgación es LCAT para uso en el aumento de la esteroideogénesis de un esteroide en un paciente que padece una afección en la que se reduce la función de los tejidos esteroideogénicos, en la que dicha afección es una afección aguda como se define a continuación, en la que el nivel de esteroides es aumentado. En una realización, el esteroide es un corticosteroide u hormona sexual. En otra realización, el esteroide es cortisol. En una realización adicional, el esteroide es aldosterona. En otra realización más, el esteroide es testosterona. En otra realización más, el esteroide es un estrógeno. Una realización adicional de la presente divulgación es LCAT para uso en el aumento de la esteroideogénesis en un paciente que lo necesita, por lo que el nivel de esteroides se aumenta a aproximadamente un nivel normal. Otra realización de la presente divulgación es LCAT para uso en el aumento de la esteroideogénesis en un paciente que lo necesita, por lo que el nivel de esteroides se aumenta por encima de un nivel normal.

40 Una realización de la presente divulgación es LCAT para uso en el aumento de cortisol en un paciente que padece una afección en la que se reduce la función de los tejidos esteroideogénicos, en la que dicha afección es una afección aguda como se define a continuación.

45 Otra realización según la presente divulgación es LCAT para uso en el tratamiento de una afección caracterizada por una función reducida de tejidos esteroideogénicos, en la que la afección es una afección aguda seleccionada de las enumeradas a continuación. En una realización, la afección aguda es el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. En otra realización, la afección aguda es infección. En otra realización, la afección es inflamación. En otra realización más, la afección aguda es septicemia. En aun otra realización, la afección aguda es el traumatismo. En otra realización, la afección aguda es la quemadura. En otra realización más, la afección aguda es la enfermedad

hepática. En aun otra realización, la afección aguda es la enfermedad renal. En otra realización, la afección aguda es el trasplante de órganos. En otra realización más, la afección aguda es la intoxicación por metales pesados.

5 La enfermedad hepática incluye hepatitis, síndrome hepatorenal, fibrosis, cirrosis, hiperplasia del conducto biliar o atresia del conducto biliar. De este modo, una realización de la presente divulgación es LCAT para uso en el tratamiento de una enfermedad hepática en la que la enfermedad hepática es hepatitis, síndrome hepatorenal, fibrosis, cirrosis, hiperplasia del conducto biliar o atresia del conducto biliar. En una realización particular, la enfermedad hepática es hepatitis. En otra realización, la enfermedad hepática es el síndrome hepatorenal. En otra realización más, la enfermedad hepática es la fibrosis. En aun otra realización, la enfermedad hepática es la cirrosis. En otra realización, la enfermedad hepática es la hiperplasia del conducto biliar. En otra realización, la enfermedad hepática es la atresia del conducto biliar.

10 En ciertas afecciones, puede ser deseable aumentar inmediatamente la cantidad de HDL-CE a un nivel normal o superior a lo normal y luego mantener un nivel normal o aumentado de HDL-CE. Tales afecciones son afecciones generalmente agudas, tales como septicemia, traumatismos quirúrgicos mayores o quemaduras graves. Un experto en el arte entendería qué afecciones requerirían un aumento inmediato en la cantidad de HDL-CE. De este modo, una realización de la presente divulgación comprende administrar, a un sujeto que lo necesite, una cantidad eficaz de una CDP como una dosis inicial y administrar simultánea o posteriormente al sujeto

15 una cantidad de LCAT suficiente para mantener un nivel deseado de HDL-CE. En realizaciones preferidas, el nivel en plasma deseado de HDL-C es superior a 35 mg/dl.

20 Otra realización es LCAT para uso en el tratamiento de una afección que se caracteriza por insuficiencia suprarrenal o que puede conducir a insuficiencia suprarrenal, en la que se administra una cantidad eficaz de una CDP a un paciente que lo necesita como una dosis inicial y luego una cantidad de LCAT suficiente para mantener un nivel deseado de HDL-CE. Una realización particular es LCAT para uso en el tratamiento de la septicemia en la que se administra una cantidad eficaz de una CDP a un paciente que lo necesita como una dosis inicial y luego se administra una cantidad de LCAT suficiente para mantener un nivel deseado de HDL-CE. En realizaciones preferidas, el nivel en plasma deseado de HDL-C es superior a 35 mg/dl.

25 Los pacientes que desarrollan el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) con frecuencia tienen niveles reducidos de HDL-CE. Aquellos pacientes con niveles reducidos de HDL-CE tienen un peor pronóstico que aquellos con niveles normales de HDL-CE. De este modo, una realización de la divulgación es LCAT para uso en el tratamiento del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en el que se administra una cantidad eficaz de LCAT a un paciente con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. En una realización particular, la cantidad eficaz de LCAT es una cantidad suficiente para mantener el nivel normal de HDL-CE. En otra realización, la cantidad eficaz de LCAT es una cantidad suficiente para aumentar el nivel de HDL-CE por encima del nivel normal. Las afecciones relacionadas con SIRS incluyen septicemia, infección, traumatismo (incluyendo cirugía), quemaduras y pancreatitis. De este modo, una realización de la presente divulgación es LCAT para uso en el tratamiento de un paciente con septicemia, infección, traumatismo, traumatismo quirúrgico, quemaduras o pancreatitis en el que se administra una cantidad eficaz de LCAT.

30 Una persona de habilidad ordinaria en el arte, tales como un médico, comprendería que, dependiendo de la afección y la gravedad de la afección, se podrían administrar diferentes combinaciones de LCAT y CDP. El experto en el arte podría determinar qué combinación sería la adecuada. Por ejemplo, un médico puede decidir administrar LCAT con una CDP dependiendo de la gravedad de la crisis.

35 La LCAT según la presente divulgación, se puede usar en terapia de combinación con otros fármacos. Tales terapias incluyen la administración simultánea o secuencial de los fármacos implicados. Por ejemplo, las formulaciones de LCAT se pueden administrar con fármacos que se usan comúnmente como un estándar de atención para una afección en particular.

45 Formulaciones

La LCAT administrada en los usos de la presente divulgación se puede formular como composiciones farmacéuticas y administrarse a un sujeto mamífero, tal como un paciente humano en una variedad de formas adaptadas a la ruta de administración elegida, esto es, por vía oral, parenteral, mediante vías intravenosas, intramusculares o subcutáneas.

50 Las composiciones farmacéuticas apropiadas para la administración de compuestos de la presente divulgación y los métodos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en el arte. Tales composiciones y métodos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

55 Las formas de dosificación apropiadas para administración oral incluyen, por ejemplo, sistemas sólidos, semisólidos y líquidos, tales como cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanda, comprimidos, líquidos, polvos, comprimidos

para deshacer en la boca (incluso rellenos de líquido), masticables, geles, películas, óvulos, aerosoles, elixires, suspensiones, jarabes, parches bucales/mucoadhesivos y similares.

Las formas de dosificación oral pueden, por ejemplo, contener los siguientes: aglutinantes tales como goma de tragacanto, goma arábica, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; y se puede agregar un agente edulcorante tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo o un agente saborizante tal como menta, aceite de gaulteria o sabor a cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido, tal como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Diversos otros materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar de otro modo la forma física de la forma de dosificación unitaria sólida. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras o cápsulas se pueden recubrir con gelatina, cera, goma laca o azúcar y similares. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa o fructosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y saborizante tal como el sabor a cereza o naranja. Por supuesto, cualquier material usado en la preparación de cualquier forma de dosificación unitaria debe ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, el compuesto activo se puede incorporar en preparaciones y dispositivos de liberación sostenida. El compuesto activo también se puede administrar por vía intravenosa o intraperitoneal mediante infusión o inyección. Las soluciones del compuesto activo o sus sales se pueden preparar en agua, opcionalmente mezcladas con un surfactante no tóxico. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos, triacetina y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Las formas de dosificación farmacéutica apropiadas para inyección o infusión pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden el ingrediente activo que están adaptados para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables o infusibles estériles, opcionalmente encapsuladas en liposomas. En todos los casos, la forma de dosificación final debe ser estéril, fluida y estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento. El portador o vehículo líquido puede ser un disolvente o medio de dispersión líquido que comprende, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos y similares), aceites vegetales, ésteres de glicerilo no tóxicos y mezclas apropiadas de los mismos. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante la formación de liposomas, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones o mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos puede ser provocada por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, soluciones reguladoras o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede lograr mediante el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Dosis

En una realización de la presente divulgación, LCAT se administra mediante inyección subcutánea. En otra realización, LCAT se administra mediante inyección intramuscular. En otra realización, LCAT se administra mediante inyección intravenosa o infusión. En algunas realizaciones, la LCAT es autoadministrada por el paciente mediante inyección subcutánea o intramuscular. La autoadministración de LCAT es una realización preferida para el tratamiento crónico, que incluye enfermedades autoinmunes, enfermedades artríticas y enfermedad hepática crónica.

Una dosis diaria eficaz de LCAT es desde 1 mg a 5000 mg, o 1 mg a 2000 mg, o 10 mg a 5000 mg, o 10 mg a 1000 mg, 10 mg a 500 mg o 5 a 100 mg.

En una realización de la presente divulgación, se administra una CDP mediante inyección subcutánea. En otra realización, se administra una CDP mediante inyección intramuscular. En otra realización, se administra una CDP mediante inyección intravenosa o infusión. Una cantidad eficaz de una CDP es entre 100 mg y 5000 mg, o entre 200 mg y 20,000 mg, o entre 250 mg y 10,000 mg o entre 250 mg y 2000 mg, o entre 500 mg y 5000 mg, entre 250 mg y 1000 mg, o entre 500 mg y 5000 mg o entre 500 mg y 10,000 mg. La dosis específica usada puede variar. Por ejemplo, la dosificación puede depender de una serie de factores que incluyen la frecuencia de dosificación, la actividad específica de la enzima LCAT recombinante, el peso corporal del paciente, los requisitos especiales del paciente, las condiciones especiales del paciente (por ejemplo, riñón o función hepática anormal), la afección que se está tratando, etc. La frecuencia y la cantidad de dosificación pueden, a discreción del médico, estar fuera del rango típico dado en este documento. Estas dosis se basan en un sujeto humano promedio que tiene un peso de 70 kg. La determinación de las dosis óptimas para un paciente particular es bien conocida para los expertos en el arte. El médico podrá determinar fácilmente las dosis para sujetos cuyo peso se encuentre fuera de este rango, tales como los bebés y los ancianos.

Según el trastorno y el paciente que se va a tratar, un experto en el arte (esto es, un médico) podría determinar la dosis apropiada del agente o agentes dependiendo de la condición del paciente.

La eficacia de una dosis particular se puede evaluar haciendo referencia observando el cambio en HDL-C o la mejora en ciertos parámetros fisiológicos. Los parámetros fisiológicos apropiados incluyen una respuesta mejorada de cortisol a la ACTH, niveles mejorados de cortisol, cambio en los niveles circulantes de esteroides, por ejemplo, corticosteroides, glucocorticoides, cortisol, testosterona, estrógeno, disminución de las citocinas inflamatorias y función hepática mejorada.

5 Por ejemplo, la dosis terapéuticamente eficaz de uno o una combinación de agentes puede ser la cantidad necesaria para aumentar los niveles de HDL-C y/o mantener los niveles de HDL-C en o por encima de 30 mg/dl, o en o por encima de 35 mg/dl, o en o por encima de 40 mg/dl, o en o por encima de 45 mg/dl, o en o por encima de 50 mg/dl. Preferiblemente, el nivel de HDL-C está en o por encima de 35 mg/dl. O, por ejemplo, la cantidad terapéuticamente eficaz de uno o una combinación de agentes puede ser la cantidad requerida para elevar o mantener los niveles de cortisol en o por encima de 15 µg/dl, o en o por encima de 20 µg/dl, o en o por encima de 25 µg/dl o en o por encima de 30 µg/dl o en o por encima de 35 µg/dl. Preferiblemente, el nivel de cortisol está en o por encima de 25 µg/dl.

10 La medición de los niveles y parámetros de biomarcadores descritos anteriormente se puede medir usando métodos que son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, el cambio en el nivel de HDL-CE se detecta fácilmente con los procedimientos estándar de laboratorio clínico. Del mismo modo, la medición de la respuesta suprarrenal a la ACTH se usa comúnmente en pacientes con sospecha de insuficiencia suprarrenal. Un experto en el arte entenderá la importancia de los resultados y puede optar por ajustar la dosis en función de evaluaciones como las descritas anteriormente.

Las realizaciones de compuestos, composiciones y usos se ilustran en los siguientes ejemplos.

20 Ensayos

La eficacia de un agente de la presente divulgación se puede determinar por cualquier método apropiado. Por ejemplo, un método para determinar la actividad de un agente o composición según la presente divulgación es mediante el uso de un ensayo de estimulación con ACTH que mide la respuesta suprarrenal a la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) midiendo la producción de cortisol en diversas condiciones experimentales. Por ejemplo, la inyección intramuscular de conejos con aceite de crotón provoca una respuesta inflamatoria aguda y una reducción de HDL en plasma en más del 50% dentro de los 3 días posteriores a la inyección. La respuesta inflamatoria observada y la reducción de HDL son similares a las condiciones observadas en pacientes de cuidados críticos con riesgo de desarrollar insuficiencia suprarrenal. Usando este modelo de conejo, se puede evaluar la eficacia de un agente de la presente divulgación midiendo la recuperación de la respuesta de cortisol en conejos estresados con bajo HDL en respuesta a la administración del agente. El siguiente procedimiento experimental se proporciona como un ejemplo específico.

35 Tres días antes del tratamiento, veinticuatro (24) conejos se inyectan con 0.1 ml de ACTH (1 mg/ml), y se mide el cortisol a las 0.5, 1, 2 y 3 horas después del estímulo. Luego, los animales se asignan, en función de la respuesta del cortisol al desafío de ACTH, en los siguientes grupos: grupo de control negativo (solución salina), grupo de control positivo (solo aceite de crotón), aceite de crotón más 10 mg/kg de LCAT, aceite de crotón más 30 mg/kg de LCAT, aceite de crotón más 50 mg/kg de LCAT, aceite de crotón más 10 mg/kg de rHDL, aceite de crotón más 30 mg/kg de rHDL, aceite de crotón más 50 mg/kg de rHDL. En el momento = 0, a cada grupo se le administran inyecciones IM de aceite de crotón o solución salina (grupo de control negativo). A las 72 y 96 horas, los animales se tratan con solución salina o LCAT o rHDL. A las 98 horas (2 horas después del último tratamiento), se inyecta a todos los animales 0.1 ml de ACTH (1 mg/ml) y se mide el cortisol a 0.5, 1, 2 y 3 horas después del desafío con ACTH. Se espera que los animales en el grupo de control positivo (solo aceite de crotón) muestren una producción marcadamente reducida de cortisol en comparación con el grupo de control negativo. La eficacia del agente en cada dosis se determina por comparación con los niveles de cortisol de los grupos de control.

45 De manera similar, el efecto de los agentes según la presente divulgación se puede evaluar para determinar su eficacia en el tratamiento de la baja producción de testosterona o baja producción de hormonas ováricas usando ensayos conocidos en la técnica.

Ejemplos

Ejemplo 1.

50 Un paciente es ingresado en el hospital para una cirugía mayor. El nivel de HDL-C de los pacientes es de 25 mg/dl. Según los estudios epidemiológicos, este paciente tiene un riesgo significativamente mayor de infección y muerte hospitalaria después de la cirugía. Al paciente se le administra una dosis de LCAT de 40 mg 24 horas antes de la cirugía. La HDL-C del paciente se mide antes de la cirugía, y ahora está por encima de 50 mg/dl, lo que reduce en gran medida el riesgo de infección y/o muerte después del procedimiento.

Ejemplo 2

55 Una víctima de quemaduras se estabiliza en el hospital con un nivel de HDL-C de 12 mg/dl. Según los estudios epidemiológicos, el riesgo de este paciente de sufrir un shock y morir aumenta considerablemente en los próximos

5 días debido a la capacidad reducida de sus glándulas suprarrenales para fabricar corticosteroides. Al paciente se le infunde rHDL a una dosis de 25 mg/kg durante un período de 5 horas, elevando la HDL-C del paciente en 50 mg/dl. Para mantener este nivel de HDL, al paciente se le administra una dosis de 60 mg de LCAT. Los niveles de cortisol se controlan periódicamente para determinar si la función suprarrenal está normalizada. Si la función suprarrenal aún se reduce, se puede administrar una dosis adicional de rHDL o LCAT.

Ejemplo 3

10 Una víctima de un accidente automovilístico con lesiones abdominales es llevada al hospital. Su HDL es de 55 mg/dl. Como la HDL cae rutinariamente después de un traumatismo, el médico prescribe 150 mg/día de anacetrapib y una inyección de LCAT (40 mg) cada 5 días hasta que el paciente esté completamente estabilizado. Este tratamiento mantuvo la HDL de la paciente en >75 mg/dl durante toda su recuperación. Se mantuvo la función suprarrenal.

Ejemplo 4

15 Un paciente está comenzando a entrar en shock séptico. Los niveles de cortisol son <25 µg/dl. Se infunde al paciente con HDL nativa a una dosis de 25 mg/kg durante un período de 5 horas. El nivel de HDL-C del paciente aumenta en 50 mg/dl. Para mantener este nivel de HDL-C, se administra al paciente un bolo de 60 mg de LCAT. Para ayudar a mantener la HDL-CE, el paciente también recibe torcetrapib (120 mg b.i.d.). El paciente se mantiene con torcetrapib diario y una inyección semanal de LCAT durante la recuperación. Los niveles de cortisol se controlan para determinar si la función suprarrenal está normalizada. Las dosis de torcetrapib y LCAT se ajustan según sea necesario.

20 Ejemplo 5

Preparación de rHDL.

25 Una suspensión acuosa de 1 parte en moles de fosfatidilcolina, 0.2 partes en moles de colesterol y 0.1 parte en moles de éster de colesterilo se somete a ultrasonido en una solución acuosa que contiene apolipoproteína A-I como se describe en Song et al, Int J Biol Sci 5:637-646. Los lípidos se codisuelven en un disolvente o mezcla de disolventes. Los disolventes se eliminan por evaporación y vacío. Se agrega una solución acuosa de apolipoproteína A-I a los lípidos secos (a 1 parte en moles de apolipoproteína A-I por cada 100 partes en moles de fosfolípido). La proteína y los lípidos se dispersan por ultrasonidos produciendo rHDL.

Ejemplo 6

Proceso alternativo para la preparación de rHDL.

30 Una torta liofilizada de fosfatidilcolina, colesterol y éster de colesterilo se rehidrata con una solución acuosa que contiene apolipoproteína A-I. La torta consiste en fosfolípidos, colesterol y éster de colesterilo en una relación molar de 1 parte en moles de fosfatidilcolina, 0 a 0.5 partes en moles de colesterol y 0 a 0.5 partes en moles de éster de colesterilo, como anteriormente. La torta liofilizada se forma disolviendo todos los lípidos en un disolvente que formará un sólido a una temperatura apropiada para la liofilización (por ejemplo, dioxano). La torta liofilizada se rehidrata en una solución acuosa de apolipoproteína A-I que contiene 1 parte en moles de apolipoproteína A-I por cada 25 a 250 partes en moles de fosfolípido. Las técnicas de homogeneización tales como el calentamiento, la ultrasonificación o el paso a través de filtros de microporos pueden ser necesarias para obtener un tamaño estable y uniforme de rHDL.

Ejemplo 7

40 Preparación de mHDL.

45 Una torta liofilizada de 1 parte en moles de fosfatidilcolina, 0 a 0.5 partes en moles de colesterol, 0 a 0.5 partes en moles de éster de colesterilo y 0.1 a 1 parte en moles de péptido se disuelve en dioxano solo o con un disolvente adicional tal como metanol o ácido acético para ayudar en la disolución de péptidos. La solución está liofilizada. La torta seca resultante se reconstituye en una solución salina acuosa. El procedimiento de reconstitución puede requerir técnicas de homogeneización tales como calentamiento, ultrasonidos o paso a través de filtros de microporos para obtener un tamaño estable y uniforme de mHDL.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Lecitina: colesterol aciltransferasa (LCAT) para uso en el tratamiento de un paciente que tiene una afección en la que se reduce la función de los tejidos esteroideogénicos, en la que la afección es una afección aguda seleccionada del grupo que consiste en infección, septicemia, traumatismo, quemaduras, enfermedad hepática, trasplante de órganos o intoxicación por metales pesados.
2. LCAT para uso en el aumento de la esteroideogénesis de un esteroide en un paciente que padece una afección en la que se reduce la función de los tejidos esteroideogénicos, en la que dicha afección es una afección aguda seleccionada del grupo que consiste en infección, septicemia, traumatismo, quemaduras, enfermedad hepática, trasplante de órganos o intoxicación por metales pesados.
- 10 3. LCAT para uso según la reivindicación 2, en la que el esteroide es un corticosteroide u hormona sexual.
4. LCAT para uso según la reivindicación 3, en la que el esteroide es cortisol, aldosterona, testosterona o un estrógeno.
5. LCAT para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en combinación con una partícula de administración de colesterol (CDP).
- 15 6. LCAT para uso según la reivindicación 5, en la que la CDP es HDL nativa, HDL reconstituida o HDL mimética, en donde HDL nativa significa HDL aislada del plasma;
- HDL reconstituida significa un complejo de apolipoproteína AI, un fosfolípido y un éster de colesterol; o un complejo de apolipoproteína AI, un fosfolípido, colesterol y un éster de colesterol; y
- 20 HDL mimética significa un complejo de uno o más péptidos anfipáticos de 18-40 aminoácidos de longitud, un fosfolípido y un éster de colesterol; o un complejo de uno o más péptidos anfipáticos de 18-40 aminoácidos de longitud, un fosfolípido, colesterol y un éster de colesterol.
7. LCAT para uso según la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en la que la CDP se administra en una dosis en bolo antes de la administración de la LCAT.
- 25 8. LCAT para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en la que el nivel de esteroides se aumenta a un nivel normal.
9. LCAT para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en la que el nivel de esteroides se aumenta por encima de un nivel normal.
- 30 10. LCAT para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que la afección es una enfermedad hepática seleccionada del grupo que consiste en hepatitis, síndrome hepatorenal, fibrosis, cirrosis, hiperplasia del conducto biliar o atresia del conducto biliar.