

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 980 198**

(51) Int. Cl.:

**A61K 38/13** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 9/19** (2006.01)  
**A61K 9/127** (2006.01)  
**A61K 47/02** (2006.01)  
**A61K 47/24** (2006.01)  
**A61K 47/26** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.04.2019 PCT/EP2019/058958**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **17.10.2019 WO19197406**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.04.2019 E 19715929 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2024 EP 3773664**

---

(54) Título: **Formulaciones de ciclosporina para uso en el tratamiento del síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS)**

(30) Prioridad:

**11.04.2018 US 201862656226 P  
14.05.2018 EP 18172067**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**30.09.2024**

(73) Titular/es:

**BREATH THERAPEUTICS GMBH (100.0%)  
Aldringenstr. 4  
80639 München, DE**

(72) Inventor/es:

**DENK, OLIVER;  
BÖRNER, GERHARD y  
IACONO, ALDO**

(74) Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 980 198 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

Formulaciones de ciclosporina para uso en el tratamiento del síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS)

### Campo de la invención

5 La invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden ciclosporina A (CsA) para uso en la prevención del síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS) en un paciente con trasplante doble de pulmón o para el tratamiento de BOS o la prevención o el retraso de la progresión de BOS en un paciente con trasplante doble de pulmón que está diagnosticado de BOS.

### Antecedentes de la invención

10 El trasplante de pulmón se ha convertido en una opción de tratamiento eficaz para una variedad de enfermedades pulmonares crónicas y terminales. A lo largo del tiempo se han desarrollado técnicas de conservación pulmonar que han dado lugar a resultados satisfactorios a corto plazo (Hachem RR, Trulock EP. Bronchiolitis obliterans Syndrome: pathogens and management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 16:350-355). La inmunosupresión es una intervención clave posterior al trasplante que habitualmente consiste en un régimen de triple terapia, que incluye ciclosporina A sistémica (CsA) o tacrolimus, azatioprina o micofenolato de mofetilo y corticosteroides. (Knoop C, *et al.* Immunosuppressive therapy after human lung transplantation. *Eur Respir J* 2004; 23:159-171).

15 Es posible tanto el trasplante de un solo lóbulo pulmonar como el trasplante de ambos lóbulos pulmonares. El trasplante doble de pulmón está indicado en casos de fibrosis quística, hipertensión pulmonar primaria, deficiencia de alfa-1-antitripsina, enfisema con insuficiencia global, infecciones graves frecuentes, así como fibrosis pulmonar idiopática con complicación por infecciones repetidas.

20 A pesar de la terapia inmunosupresora sistémica con ciclosporina o tacrolimus, azatioprina o micofenolato de mofetilo y corticosteroides, el rechazo crónico tras el trasplante de pulmón es una complicación pulmonar grave que representa el 30% de las muertes en el trasplante de pulmón, por lo que es deseable la evaluación de nuevas opciones terapéuticas.

25 El desarrollo del síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS), uno de los principales contribuyentes a la disfunción pulmonar crónica del injerto, es la principal causa de morbilidad y mortalidad en los supervivientes a largo plazo de un trasplante de pulmón y sigue siendo la principal limitación para la supervivencia a largo plazo después del trasplante de pulmón. Se produce en de 60 a 70% de los receptores de trasplantes que sobreviven cinco años. La mediana del tiempo hasta el desarrollo de BOS es aproximadamente 18 meses. Aunque la patogenia de BOS es multifactorial y no se comprende por completo, el rechazo crónico resultante de respuestas inmunodependientes (episodios de rechazo agudo) se considera la causa predominante de BOS (Moffatt Bruce S., "Invited commentary", *Ann Thorac Surg*. Sept 2009; 88 (3): 964-5. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.06.014) después de un trasplante de pulmón a pesar del uso de inhibidores sistémicos de calcineurina para la inmunosupresión (Iacono AT, *et al.* A randomized trial of inhaled cyclosporine in lung-transplant recipients. *N Engl J Med* 2006; 354:141-150). Una vez que se desarrolla el rechazo crónico, el daño a las vías respiratorias es progresivo e irreversible y los pacientes mueren finalmente por fallo del injerto o neumonía.

35 Actualmente, no se dispone de opciones terapéuticas satisfactorias para el tratamiento eficaz del BOS tras el trasplante doble de pulmón. Se ha demostrado que la inmunosupresión aumentada usando dosis más altas de fármacos de uso común para la inmunosupresión básica es ineficaz y se asocia actualmente con una tasa más alta de eventos adversos en el tiempo debido al incremento de la carga farmacológica. Los anticuerpos inmunosupresores pueden ser útiles para la prevención del rechazo agudo del injerto pulmonar, pero los intentos terapéuticos para tratar el rechazo crónico han producido resultados decepcionantes. Desde el punto de vista patomecánico, esto es comprensible porque el rechazo agudo del injerto pulmonar es básicamente una vasculitis que comienza con reacciones perjudiciales en el epitelio de los vasos en sangre. Por el contrario, aunque todavía no se comprende completamente en todos los detalles, existe el consenso de que el origen del rechazo pulmonar crónico reside en la luz pulmonar, es decir, los bronquiolos, y por tanto es más una bronquiolitis que una vasculitis. Por tanto, los fármacos administrados sistémicamente se enfrentan al desafío de cruzar la barrera capilar-alveolar. La fotoférésis frecuentemente se selecciona como medida de último recurso en pacientes con BOS en estadio avanzado y se realiza más con fines psicológicos que por razones médicas. Por tanto, son muy deseadas nuevas terapias para la prevención y el tratamiento del rechazo crónico del injerto pulmonar, especialmente después de un trasplante doble de pulmón.

40 50 Actualmente, la mediana de supervivencia es de 4,6 años en pacientes con trasplante simple de pulmón, mientras que en pacientes con trasplante doble de pulmón es de 6,6 años. Se ha demostrado que esta supervivencia diferente está relacionada con un retraso considerable en el inicio de BOS después del trasplante doble de pulmón en comparación con el trasplante simple de pulmón (Hadjiliadis D, *et al.* Is transplant Operation important in determining posttransplant risk of bronchitis obliterans syndrome in lung transplant recipients? *Chest* 2002; 122:1168-1175).

45 55 La prevención satisfactoria de BOS o, en caso de que ya se haya diagnosticado BOS, un retraso en la progresión de BOS se identifica como un requisito importante para mejorar el desenlace del trasplante de pulmón.

Se ha sugerido que la causa más importante de BOS es la activación de linfocitos T por mecanismos dependientes de antígenos principales de histocompatibilidad o inmunodependientes (Soubani AO, Uberti JP. Bronchiolitis obliterans following hematopoietic stem cell transplantation. *Eur Respir J* 2007; 29:1007-1019; Halloran PF, et al. The "injury response": A concept linking nonspecific injury, acute rejection, and long-term outcomes. *Transplant Proc* 1997; 29: 79-81).

5 A partir de la aplicación sistémica, es bien sabido que la CsA bloquea la proliferación de linfocitos T al inhibir la actividad de fosfatasa de la enzima calcineurina y reduce la expresión de varios genes de citocinas (p. ej. para la interleucina [IL]-2) que normalmente son inducidos en la activación de las células T.

Si bien la mayoría de los trasplantes de órganos sólidos son inaccesibles a la inmunoterapia localizada, los trasplantes de pulmón son la excepción debido a su comunicación única con el entorno externo, haciendo que la inhalación sea una opción terapéutica.

10 Se ha propuesto que una aplicación tópica de CsA a los pulmones puede mejorar la eficacia con el potencial de reducir la exposición sistémica de inmunosupresores tóxicos (Iacono A, et al. Dose related reversal of acute lung rejection by aerosolized cyclosporin, *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1690-1698). La ciclosporina A es un polipéptido cíclico que consiste en 11 aminoácidos. Es producida como metabolito por la especie de hongo *Beauveria nivea*. La ciclosporina es un inmunosupresor perteneciente al grupo de los inhibidores de la calcineurina que se han usado para prevenir el rechazo de injertos tras el trasplante de órganos en la mayoría de los regímenes posteriores al trasplante desde principios de los años 80 en Europa.

15 El uso de ciclosporina aerosolizada para la prevención y el tratamiento de neumopatías se ha descrito en el documento WO 00/45834 A2. Más específicamente, se divulga el aporte de ciclosporina al pulmón transplantado por inhalación de aerosol. La ciclosporina se puede administrar bien en polvo seco o bien en forma húmeda, tal como polvo de ciclosporina aerosolizado en propilenglicol. Sin embargo, el documento no menciona el uso de ciclosporina en forma de ciclosporina A liposómica. Por otra parte, no se presenta que ninguno de los sujetos tratados haya desarrollado bronquiolitis obliterante.

20 25 A partir del estudio de Corcoran et al. (Preservation of post-transplant lung function with aerosol cyclosporin. *Eur Respir J* 2004; 23:378-383) se ha concluido que una deposición periférica en el pulmón de CsA-propilenglicol (CsA-PG) de aproximadamente 5 mg o más mejoraría la función pulmonar de los pacientes con trasplante, mientras que dosis más bajas daban como resultado una disminución. A partir del último estudio, se derivó que debe alcanzarse un umbral eficaz de  $\geq 15$  mg/semana o  $\geq 2$  mg/día de CsA depositada en la periferia del pulmón o los pulmones para obtener un efecto terapéutico.

30 35 A.T. Iacono et. al., informan en Eur. Respir. J. 2004; 23: 384-390 sobre la terapia con ciclosporina en aerosol en receptores de trasplante de pulmón con bronquiolitis obliterante. También en este estudio, se usó ciclosporina en forma de polvo disuelto en propilenglicol. Lo más destacadamente, se presentaba que los receptores de trasplante doble de pulmón tenían un mayor riesgo de muerte después del inicio de la bronquiolitis obliterante en comparación con los receptores de trasplante simple de pulmón.

40 45 50 Un ensayo clínico en fase II con 58 pacientes con trasplante de pulmón mostraba una diferencia estadísticamente significativa después de hasta dos años de tratamiento con CsA-PG inhalados en la supervivencia libre de BOS y la supervivencia global a favor de la terapia con CsA-PG frente al placebo (Iacono AT, et al. A randomized trial of inhaled cyclosporine in lung-transplant recipients. *N Engl J Med* 2006; 354:141-150). En contraste, un ensayo clínico multicéntrico en fase III no mostraba eficacia más allá que la de el tratamiento de referencia cuando se usaba CsA como terapia dirigida complementaria para prevenir el rechazo crónico en pacientes con trasplante de pulmón. El desenlace de este estudio está en desacuerdo con numerosos estudios preclínicos y clínicos que permiten esperar una respuesta terapéutica. A partir de este resultado, se concluyó que la administración de un aerosol de ciclosporina a esta población de pacientes altamente vulnerable no está libre de desafíos y que uno o más de estos desafíos pueden haber influido en el desenlace del estudio. A partir de un análisis de estos desafíos se concluyó que el uso de un sistema de aporte más conveniente que administre el fármaco a intervalos más frecuentes dentro de un contexto de tratamiento por inhalación o reemplazo sistémico puede resultar satisfactorio (Niven RW, et al. The challenges of developing an inhaled cyclosporine product for lung transplant patients. *Respiratory Drug Delivery* 2012; 51-60).

Con respecto a la formulación de CsA-PG, se han presentado intolerancia y falta de adhesión del paciente debido al tiempo de inhalación prolongado de hasta 30 min. (Corcoran TE. Inhaled delivery of aerosolized cyclosporine. *Adv Drug Deliv Rev* 2006; 58:1119-1127). Se sabe que el propilenglicol es hiperosmótico con el potencial de ser intolerable para los pacientes, por lo que requiere medicación previa con un broncodilatador y un fármaco anestésico local.

En vista de estos problemas, se desarrolló una nueva formulación liposómica de ciclosporina para uso por inhalación. La formulación se describe en el documento WO 2007/065588.

55 Por otra parte, se han propuesto nuevos sistemas de inhalación para la inhalación de CsA, que se supone que permiten una deposición más eficaz de CsA en los pulmones. Ejemplos de estos sistemas son los nebulizadores de membrana vibratoria. Estos sistemas de inhalación consiguen un mejor direccionamiento del fármaco mediante la producción de partículas con el tamaño apropiado para una alta deposición periférica. Además, la alta velocidad de aporte de fármacos de estos dispositivos soporta tiempos de inhalación mucho más cortos que se espera sean ventajosos con

respecto a la adhesión del paciente.

En un ensayo clínico de fase Ib, se investigó la deposición pulmonar y la farmacocinética de 10 y 20 mg de CsA liposómica (L-CsA) aerosolizada radiomarcada en cinco pacientes con trasplante doble de pulmón y siete pacientes con trasplante simple de pulmón. El aerosol se generó con un nebulizador eFlow®. Los pacientes recibían una aplicación de dosis única de 10 o 20 mg de CsA liposómica, que fue bien tolerada. Se demostró que  $40 \pm 6\%$  (para la dosis de 10 mg) y  $33 \pm 7\%$  (para la dosis de 20 mg), respectivamente, se depositaba en el pulmón. Esto dio como resultado una dosis pulmonar periférica de  $2,2 \pm 0,5$  mg (para la dosis de 10 mg) y  $3,5 \pm 0,9$  mg (para la dosis de 20 mg), respectivamente. Suponiendo una dosis diaria única o doble con una cantidad nominal de fármaco de 10 mg de L-CsA, se podría lograr un depósito periférico de 14 y 28 mg/semana, respectivamente. El tiempo total de inhalación para la dosis nominal de 10 y 20 mg era aproximadamente  $9 \pm 1$  min y  $20 \pm 5$  min, respectivamente. En los pacientes con trasplante simple de pulmón, casi todo el depósito (88-90%) se producía en la parte transplantada del pulmón. No había diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con trasplante simple y doble de pulmón. Aunque se han realizado varios estudios preclínicos y clínicos con CsA inhalada, las conclusiones con respecto a la eficacia real de la ciclosporina inhalada para pacientes con trasplante doble de pulmón son contradictorias. Por tanto, los estudios actualmente disponibles no permiten ninguna conclusión con respecto a la eficacia real de la ciclosporina inhalada en el tratamiento del rechazo crónico pulmonar del injerto y, más específicamente, del síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS) tras el trasplante de pulmón.

El síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS) se ha definido fisiológicamente como una disminución sostenida del 20% o más del FEV1 desde los valores máximos posteriores al trasplante. Los regímenes inmunosupresores existentes siguen siendo en gran medida ineficaces. El aumento de ciclosporina puede depositarse en el pulmón por inhalación, lo que da como resultado concentraciones más altas en las vías respiratorias que pueden conducir a una mejor eficacia para el tratamiento de BOS.

El documento WO 2016/146645 A1 divulga una formulación líquida de ciclosporina para uso como aerosol para inhalación en un método de prevención o tratamiento del rechazo crónico de injerto pulmonar en pacientes con trasplante simple de pulmón. En realizaciones específicas, el rechazo crónico del injerto pulmonar se caracteriza por el síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS). Sin embargo, el documento, aunque enfatiza el tratamiento inesperadamente satisfactorio de la subpoblación de pacientes con trasplante simple de pulmón, no permite extraer ninguna conclusión para el tratamiento de pacientes con trasplante doble de pulmón, especialmente no para aquellos pacientes con trasplante doble de pulmón que ya hayan desarrollado el síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS). En vista de esta divulgación, no se puede esperar un tratamiento satisfactorio de pacientes con trasplante doble de pulmón que ya hayan desarrollado BOS.

A. Iacono et al. informan en The Journal of Heart and Lung Transplantation, Vol 37, No 4S, 211 sobre la estabilización de la función pulmonar y la mejora de la supervivencia mediante ciclosporina A liposómica (L-CsA) aerosolizada para el síndrome de bronquiolitis obliterante. Sin embargo, el documento no menciona el desenlace del estudio y, por lo tanto, la eficacia del tratamiento con respecto a subpoblaciones de pacientes específicas, a saber, bien receptores de trasplante simple de pulmón o bien receptores de trasplante doble de pulmón.

Por consiguiente, todavía existe la necesidad de la prevención o de un tratamiento eficaz del síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS) cuando se desarrolla y diagnostica en pacientes que han recibido un trasplante doble de pulmón. Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar medios para la prevención o el tratamiento satisfactorios, especialmente de pacientes con trasplante doble de pulmón que ya hayan desarrollado y hayan sido diagnosticados de BOS, especialmente con las formas más graves de BOS, tales como BOS 1 o BOS 2. Objetivos adicionales de la presente invención resultarán evidentes a la vista de la presente divulgación.

### **Compendio de la invención**

La presente invención se refiere a una composición que comprende ciclosporina A liposómica (L-CsA) para uso en la prevención del síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS) en un paciente con trasplante doble de pulmón, o para el tratamiento de BOS o la prevención o retraso de la progresión de BOS en un paciente con trasplante doble de pulmón que está diagnosticado de BOS,

donde la composición se administra a dicho paciente por inhalación de dicha composición en forma aerosolizada que comprende una dosis terapéuticamente eficaz de ciclosporina A.

50 donde la composición es una composición líquida que comprende un vehículo líquido acuoso, y

donde el paciente con trasplante doble de pulmón se trata con terapia inmunosupresora estándar.

### **Breve descripción de los dibujos**

La Fig. 1 muestra un diagrama de flujo que resume los detalles de la incorporación de pacientes con trasplante simple y doble de pulmón en el estudio clínico como se describe posteriormente;

- la Fig. 2 muestra un gráfico de Kaplan-Meier de la probabilidad de supervivencia libre de progresión de BOS de pacientes con trasplante simple y doble de pulmón que están diagnosticados de BOS durante el período de estudio de 48 semanas;
- 5 la Fig. 3 muestra un gráfico de Kaplan-Meier de la probabilidad de supervivencia libre de eventos para pacientes con trasplante doble de pulmón que están diagnosticados de BOS;
- la Fig. 4 muestra un gráfico de Kaplan-Meier de la probabilidad de supervivencia libre de eventos para pacientes con trasplante simple de pulmón que están diagnosticados de BOS;
- la Fig. 5 muestra un gráfico de Kaplan-Meier de la probabilidad de supervivencia global de pacientes con trasplante simple y doble de pulmón que están diagnosticados de BOS 5 años después de la aleatorización;
- 10 la Fig. 6 muestra un análisis de tendencia de regresión del curso de los valores absolutos de FEV<sub>1</sub> durante el período de estudio de 48 semanas para pacientes con trasplante simple y doble de pulmón en la rama tratada con L-CsA (gráfico superior; "L-CsA") y para la rama tratada con SOC (gráfico inferior; "SOC");
- la Fig. 7 muestra un análisis de tendencia de regresión del curso de los valores absolutos del FEV<sub>1</sub> durante el período de estudio de 48 semanas para pacientes con trasplante doble de pulmón en la rama tratada con L-CsA (gráfico superior; "L-CsA") y para la rama tratada con SOC (gráfico inferior; "SOC"); y
- 15 la Fig. 8 muestra un análisis de tendencia de regresión del curso de los valores absolutos de FEV<sub>1</sub> durante el período de estudio de 48 semanas para pacientes con trasplante simple de pulmón en la rama tratada con L-CsA (gráfico superior; "L-CsA") y para la rama tratada con SOC (grafico inferior; "SOC").
- Descripción detallada de la invención**
- 20 Los siguientes términos o expresiones, según se usan en el presente documento, normalmente se deben interpretar como se esboza en esta sección, a menos que se defina lo contrario en la descripción o a menos que el contexto específico indique o requiera lo contrario:
- Los términos "consisten en", "consiste en" y "que consiste de", según se usan en el presente documento, se denominan lenguaje cerrado, lo que significa que solo están presentes los componentes mencionados. Los términos "comprenden", "comprende" y "que comprende", según se usan en el presente documento, se denominan lenguaje abierto, lo que significa que pueden o no estar presentes uno o más componentes adicionales.
- 25 El término "ingrediente farmacéutico activo" (también denominado "API" en todo este documento) se refiere a cualquier tipo de compuesto farmacéuticamente activo o derivado que sea útil en la prevención, el diagnóstico, la estabilización, el tratamiento o, en términos generales, el abordaje de una afección, un trastorno o una enfermedad.
- 30 El término "cantidad terapéuticamente eficaz", según se usa en el presente documento, se refiere a una dosis, concentración o potencia que es útil para producir un efecto farmacológico deseado. En el contexto de la presente invención, el término "terapéuticamente eficaz" también incluye actividad profiláctica. La dosis terapéutica se definirá dependiendo del caso de aplicación individual. Dependiendo de la naturaleza y gravedad de la enfermedad, la vía de aplicación, así como la altura y el estado del paciente, se determinará una dosis terapéutica de una manera conocida por el experto en la técnica.
- 35 En el contexto de la presente invención, una "composición farmacéutica" es una preparación de al menos un API y al menos un adyuvante, que, en el caso más simple, puede ser, por ejemplo, un portador líquido acuoso tal como agua o solución salina.
- 40 Se debe entender que las expresiones "un" o "uno(a)" no excluyen una pluralidad; es decir, las formas singulares "un", "uno(a)" y "el/la", incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique o requiera claramente lo contrario. En otras palabras, todas las referencias a características o limitaciones singulares de la presente divulgación incluirán la característica o limitación plural correspondiente, y viceversa, a menos que se especifique explícitamente lo contrario o que el contexto en el que se hace la referencia implique claramente lo contrario. De ahí que los términos "un", "uno(a)" y "el/la" tengan el mismo significado que "al menos uno" o que "uno o más" a menos que se defina lo contrario.
- 45 Por ejemplo, la referencia a "un ingrediente" incluye mezclas de ingredientes, y similares.
- Las expresiones "una sola realización", "una realización", "una realización específica" y similares significan que un particularidad, propiedad o característica determinada, o un grupo o combinación determinada de particularidades, propiedades o características, como se menciona en combinación con la expresión respectiva, está presente en al menos una de las realizaciones de la invención. La presencia de estas expresiones en diversos lugares a lo largo de 50 esta descripción no se refiere necesariamente a la misma realización. Por otra parte, las particularidades, propiedades o características determinadas se pueden combinar de cualquier forma adecuada en una o más realizaciones.
- El término "tratamiento", según se usa en el presente documento, incluye una intervención terapéutica capaz de efectuar la curación de una enfermedad, afección o síntoma; pero también una mejora, alivio, control, control de la progresión y similares.

Se entiende que el término "prevención" incluye la prevención o el retraso de la progresión de una enfermedad, afección o síntoma, o la prevención de un crecimiento adicional y una diseminación de una reaparición o progresión después de una mejora inicial o después de la eliminación inicial de la causa de la enfermedad, afección o síntoma.

5 Los términos "paciente" y "sujeto" se usan como sinónimos en el presente documento. Típicamente, los términos se refieren a seres humanos. Sin embargo, la invención no se limita únicamente a seres humanos y se puede emplear en animales si es necesario.

10 Los términos "esencialmente", "alrededor de", "aproximadamente", "sustancialmente" y similares en relación con un atributo o valor incluyen el atributo exacto o el valor preciso, así como cualquier atributo o valor que típicamente se considera que se encuentra dentro de un intervalo o variabilidad normales aceptados en el campo técnico en cuestión.

10 Por ejemplo, "sustancialmente libre de agua" significa que no se incluye agua deliberadamente en una formulación, pero no excluye la presencia de humedad residual.

15 Cuando se usa en el presente documento, el término "alrededor de" o "ca." compensará la variabilidad permitida en la industria farmacéutica e inherente a los productos farmacéuticos, tales como las diferencias en el contenido debido a la variación de fabricación y/o la degradación del producto inducida por el tiempo. El término permite cualquier variación, que en la práctica de los productos farmacéuticos permita que el producto que se está evaluando se considere bioequivalente en un mamífero a la potencia indicada de un producto reivindicado.

20 Un "vehículo", según se usa en el presente documento, puede significar genéricamente cualquier compuesto, construcción o material que sea parte de una formulación que ayude, permita, o mejore el aporte del compuesto o material biológicamente activo.

20 El término "farmacéuticamente aceptable" significa que el compuesto o mezcla es útil para preparar una composición farmacéutica que generalmente es segura, atóxica y ni biológicamente ni de otra manera indeseable e incluye lo que es aceptable para uso farmacéutico humano.

25 La presente invención se refiere a una composición que comprende ciclosporina A liposómica (L-CsA) para uso en la prevención del síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS) en un paciente con trasplante doble de pulmón, o para el tratamiento de BOS o para la prevención o retraso de la progresión de BOS en un paciente con trasplante doble de pulmón que está diagnosticado de BOS,

donde la composición se administra a dicho paciente mediante la inhalación de dicha composición en forma aerosolizada que comprende una dosis terapéuticamente eficaz de ciclosporina A (CsA),

donde la composición es una composición líquida que comprende un vehículo líquido acuoso, y

30 donde el paciente con trasplante doble de pulmón se cotrata con terapia inmunosupresora estándar.

Por otra parte, la presente invención se refiere a una composición que comprende ciclosporina A liposómica (L-CsA) para uso en el tratamiento del síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS) o para la prevención o el retraso de la progresión de BOS en un paciente con trasplante doble de pulmón que está diagnosticado de BOS,

35 donde la composición se administra a dicho paciente mediante la inhalación de dicha composición en forma aerosolizada que comprende una dosis terapéuticamente eficaz de ciclosporina A,

donde la composición es una composición líquida que comprende un vehículo líquido acuoso, y

donde el paciente con trasplante doble de pulmón se cotrata con terapia inmunosupresora estándar.

40 Las composiciones para uso según la presente invención comprenden ciclosporina A (CsA) o, más específicamente, CsA liposómica (L-CsA) en una dosis o cantidad terapéuticamente eficaz según se describe más adelante y según se describe, por ejemplo, en detalle en el documento antes mencionado WO 2007/065588. Las composiciones farmacéuticas para uso según la presente invención, en realizaciones específicas, pueden ser composiciones líquidas. En estas realizaciones, las composiciones para uso según la presente invención comprenden L-CsA y un portador o vehículo líquido en el que la L-CsA se puede disolver, dispersar o suspender. En realizaciones específicas, estas composiciones comprenden una dosis terapéuticamente eficaz de CsA, un líquido portador acuoso, una primera sustancia potenciadora de la solubilidad seleccionada del grupo de fosfolípidos y una segunda sustancia potenciadora de la solubilidad seleccionada del grupo de tensioactivos no iónicos para formar la CsA liposómicamente solubilizada (L-CsA).

45 Los fosfolípidos que pueden estar comprendidos por las composiciones para uso según la presente invención son, en particular, mezclas de fosfolípidos naturales o enriquecidos, por ejemplo, lecitinas tales como Phospholipon G90, 100 o Lipoid 90, S 100 disponibles comercialmente. Por consiguiente, en realizaciones preferidas, los fosfolípidos que pueden estar comprendidos por las composiciones para uso según la presente invención se pueden seleccionar del grupo de fosfolípidos que son una mezcla de fosfolípidos naturales.

Los fosfolípidos son lípidos anfifílicos que contienen fósforo. También conocidos como fosfátidos, desempeñan un papel importante en la naturaleza, especialmente como constituyentes formadores de doble capa de las membranas biológicas y usados con frecuencia para fines farmacéuticos, son los fosfolípidos que se derivan químicamente del ácido fosfatídico. Este último es un glicerol-3-fosfato (habitualmente doblemente) acilado en el que los residuos de

5 ácidos grasos pueden tener diferentes longitudes. Los derivados de los ácidos fosfatídicos son, por ejemplo, las fosfocolinas o fosfatidilcolinas, en las que el grupo fosfato está esterificado adicionalmente con colina, así como fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositoles, etc. Las lecitinas son mezclas naturales de diversos fosfolípidos que habitualmente contienen una alta proporción de fosfatidilcolinas. Los fosfolípidos preferidos según la invención son lecitinas, así como fosfatidilcolinas puras o enriquecidas, tales como dimiristoilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina y diestearoilfosfatidilcolina.

10 En realizaciones específicas, la primera sustancia potenciadora de la solubilidad seleccionada del grupo de fosfolípidos comprendidos por las composiciones para uso según la presente invención se puede seleccionar del grupo de fosfolípidos y puede ser una lecitina, más específicamente, una lecitina que contiene residuos de ácidos grasos insaturados. En otras realizaciones preferidas adicionales, la sustancia formadora de membrana seleccionada del 15 grupo de fosfolípidos es una lecitina seleccionada del grupo que consiste en lecitina de soja, Lipoïd S100, Phospholipon® G90, 10, preferiblemente Lipoïd S100 o una lecitina comparable. En realizaciones preferidas adicionales, la sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos se selecciona de Lipoïd S100, Lipoïd S75, particularmente Lipoïd S100.

20 En realizaciones específicas, la relación en peso de la primera sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos según se describe anteriormente a CsA se selecciona en el intervalo desde alrededor de 8:1 hasta alrededor de 11:1, preferiblemente desde alrededor de 8,5:1 hasta alrededor de 10:1, por ejemplo, alrededor de 13:1.

25 Las composiciones farmacéuticas para uso según la presente invención pueden comprender además una segunda sustancia potenciadora de la solubilidad o dos o más sustancias potenciadoras de la solubilidad diferentes seleccionadas del grupo de tensioactivos no iónicos. Los tensioactivos no iónicos tienen, como otros tensioactivos, al menos una región molecular bastante hidrófila y al menos una bastante lipófila. Existen tensioactivos no iónicos monoméricos de bajo peso molecular y tensioactivos no iónicos que tienen una estructura oligomérica o polimérica. Ejemplos de tensioactivos no iónicos adecuados que pueden estar comprendidos por la presente invención comprenden éteres alquílicos de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de polioxetilensorbitán tales como, por 30 ejemplo, oleato de polioxetilensorbitán, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, poloxámeros, vitamina E-TPGS (D- $\alpha$ -tocoferil-polietilenglicol-1000-succinato) y tiloxapol.

35 En realizaciones específicas, la segunda sustancia potenciadora de la solubilidad seleccionada del grupo de tensioactivos no iónicos se puede seleccionar del grupo de polisorbatos y vitamina E-TPGS, preferiblemente se selecciona del grupo de polisorbatos. En una realización particularmente preferida, la sustancia potenciadora de la solubilidad seleccionada del grupo de tensioactivos no iónicos es polisorbato 80.

40 En realizaciones específicas de las presentes composiciones farmacéuticas, la cantidad de la primera sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos, preferiblemente la lecitina, es mayor que la cantidad de la segunda sustancia potenciadora de la solubilidad seleccionada del grupo de tensioactivos no iónicos. En realizaciones ejemplares, la relación en peso de la primera sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos, preferiblemente la lecitina, a la segunda sustancia potenciadora de la solubilidad seleccionada del grupo de tensioactivos no iónicos, preferiblemente el polisorbato, se selecciona en el intervalo desde alrededor de 15:1 hasta alrededor de 9:1, preferiblemente desde alrededor de 14:1 hasta alrededor de 12:1, por ejemplo, alrededor de 13:1.

45 En realizaciones específicas adicionales, la relación en peso entre la (suma de la) primera sustancia potenciadora de la solubilidad seleccionada del grupo de fosfolípidos y la segunda sustancia potenciadora de la solubilidad seleccionada del grupo de tensioactivos no iónicos por un lado y CsA por otro lado se selecciona en el intervalo desde alrededor de 5:1 hasta alrededor de 20:1, preferiblemente desde alrededor de 8:1 hasta alrededor de 12:1 y más preferiblemente alrededor de 10:1.

50 En otras realizaciones específicas adicionales, la relación en peso entre la primera sustancia potenciadora de la solubilidad seleccionada del grupo de fosfolípidos, preferiblemente la lecitina, la segunda sustancia potenciadora de la solubilidad seleccionada del grupo de tensioactivos no iónicos, preferiblemente el polisorbato, y CsA se selecciona en el intervalo desde alrededor de 15:1:1,5 hasta alrededor de 5:0,3:0,5, y preferiblemente alrededor de 9:0,7:1.

55 Las composiciones líquidas para uso según la presente invención comprenden ciclosporina A (CsA) en forma de ciclosporina A liposómica (L-CsA) o, en otras palabras, en forma liposómicamente solubilizada. Por consiguiente, la composición líquida para uso según la presente invención es una formulación liposómica. Los liposomas que comprenden CsA o, en otras palabras, la CsA liposómica (L-CsA) están formados principalmente por los fosfolípidos contenidos en la composición y son preferiblemente liposomas unilaminares. Los liposomas preferiblemente tienen un diámetro promedio de como máximo alrededor de 100 nm medido como promedio-z usando espectroscopía de correlación de fotones con, por ejemplo, un dispositivo ZetaSizer de Malvern, y un índice de polidispersidad de como

máximo alrededor de 0,5, preferiblemente como máximo alrededor de 0,4, también medido por espectroscopia de correlación de fotones.

La composición líquida para uso según la presente invención comprende un vehículo líquido acuoso. El vehículo líquido puede comprender agua y opcionalmente uno o más disolventes orgánicos fisiológicamente aceptables, tales como etanol o propilenglicol. Sin embargo, en realizaciones preferidas, las presentes composiciones farmacéuticas, especialmente en forma de composiciones farmacéuticas líquidas, están libres o sustancialmente libres de disolventes orgánicos, especialmente libres de propilenglicol, o comprenden solo etanol como disolvente orgánico.

La composición líquida para uso según la presente invención se puede preparar opcionalmente proporcionando una solución o suspensión acuosa de CsA en un portador líquido adecuado, preferiblemente un portador líquido acuoso adecuado, y disolviendo la CsA después de la adición de al menos un fosfolípido y al menos un tensioactivo no iónico como se describió anteriormente en forma de liposomas.

En realizaciones específicas, la composición líquida para uso según la presente invención se puede preparar opcionalmente a partir de una formulación sólida correspondiente para reconstitución que comprende mezclar o poner en contacto L-CsA con un disolvente o vehículo acuoso inmediatamente antes de la inhalación. Por consiguiente, en una realización específica, la composición líquida que comprende CsA liposómica (L-CsA) para uso según la presente invención se prepara mediante la reconstitución de ciclosporina A liposómica (L-CsA), preferiblemente de L-CsA en forma liofilizada.

La formulación sólida para reconstitución que comprende L-CsA se puede preparar mediante cualquier método adecuado para retirar el disolvente de una formulación líquida. Sin embargo, ejemplos preferidos de métodos para preparar estas formulaciones o composiciones sólidas comprenden el criosecado y el secado por pulverización. Preferiblemente, se usa criosecado.

Para proteger el ingrediente activo durante el procedimiento de secado, puede ser útil incorporar agentes lioprotectores y/o de carga, tales como un azúcar o un alditol, en particular sacarosa, fructosa, glucosa, trehalosa, manitol, sorbitol, isomalt o xilitol. De estos agentes, se prefiere particularmente la sacarosa.

La parte de la composición sólida que comprende una cantidad eficaz del compuesto activo, a saber, CsA proporcionada en forma de L-CsA, (es decir, una dosis unitaria) es preferiblemente soluble o dispersable en el vehículo líquido acuoso mencionado anteriormente. En realizaciones específicas, el vehículo líquido acuoso tiene un volumen de no más de alrededor de 10 ml. Preferiblemente, la cantidad eficaz o dosis unitaria de CsA o L-CsA es soluble o dispersable en un volumen de no más de alrededor de 5 ml, no más de alrededor de 4 ml, o incluso no más de alrededor de 3 ml del vehículo líquido acuoso. El volumen del vehículo líquido acuoso requerido para la reconstitución de la formulación sólida de L-CsA dependerá de la dosis del ingrediente activo, así como de la concentración deseada. Si se requiere una dosis más pequeña para un efecto terapéutico, un volumen más pequeño del vehículo líquido acuoso podría ser suficiente para disolver o dispersar la formulación sólida que comprende la L-CsA.

En realizaciones específicas, se usa preferiblemente una solución acuosa como vehículo líquido acuoso para la reconstitución. Por consiguiente, en realizaciones preferidas de las composiciones líquidas de la presente invención, el vehículo líquido acuoso comprende solución salina.

En realizaciones específicas, se usa una solución salina como vehículo líquido acuoso, donde la concentración de cloruro de sodio se ajusta para producir una formulación líquida que tenga una osmolalidad y tolerabilidad fisiológicamente aceptables después de la reconstitución. La osmolalidad de las composiciones líquidas para uso según las presentes invenciones, en realizaciones preferidas, está en el intervalo desde alrededor de 450 hasta alrededor de 550 mOsmol/kg. Sin embargo, en general, todavía se puede tolerar cierto grado de hipo e hiperosmolalidad. La presencia de aniones permeantes (tales como el cloruro) en una concentración entre 31 y 300 mM puede mejorar la tolerabilidad (Weber *et al.* "Effect of nebulizer type and antibiotic concentration on device performance", *Paediatric Pulmonology* 23 (1997) 249-260). En realidad, se puede preferir una formulación hiperosmótica en ciertas aplicaciones. Por ejemplo, la osmolalidad de una composición líquida reconstituida para uso según la presente invención puede variar entre 150 y 800 mOsmol/kg. Preferiblemente, la composición líquida acuosa tiene una osmolalidad desde alrededor de 250 hasta alrededor de 700 mOsmol/kg, o desde alrededor de 250 hasta 600 mOsmol/kg. Lo más preferiblemente, la composición líquida acuosa para uso según la presente invención tiene una osmolalidad desde alrededor de 400 hasta alrededor de 550 mOsmol/kg.

En realizaciones específicas, la composición líquida para uso según la presente invención comprende un vehículo líquido acuoso que consiste esencialmente en solución salina. En estas realizaciones específicas, así como en otras realizaciones, en las que el vehículo líquido acuoso comprende otros constituyentes o disolventes, la concentración de cloruro de sodio puede variar entre alrededor de 0,1 y alrededor de 0,9% (p/v). Preferiblemente, se usa una solución salina con una concentración de cloruro de sodio de alrededor de 0,25% (p/v), donde el término "p/v" significa el peso del cloruro de sodio disuelto por volumen del vehículo líquido comprendido por la composición líquida acuosa.

En los casos en los que la composición líquida se prepare mediante la reconstitución de una formulación seca, dependiendo de la osmolalidad de la formulación antes del secado, la concentración de cloruro de sodio también puede variar entre alrededor de 0,1 y alrededor de 0,9% (p/v). Preferiblemente, se usa una solución salina al 0,25% (p/v) como se describió anteriormente.

5 Cuando se usa para la preparación de las composiciones líquidas para uso según la presente invención, la composición sólida que comprende CsA, preferiblemente en forma de L-CsA, para la reconstitución puede ser parte de un estuche farmacéutico. Este estuche comprende preferiblemente la composición sólida junto con el vehículo acuoso líquido para la reconstitución. Un estuche de este tipo para la preparación de una composición líquida para administración como aerosol se describe en el documento WO 03/035030.

10 Después de la reconstitución, la formulación de L-CsA debe tener la misma composición que antes del secado. En el caso que la formulación sea una formulación liposómica, también debe contener liposomas después de la reconstitución. Preferiblemente, también el tamaño de los liposomas es similar antes del secado y después de la reconstitución. Con respecto al tamaño de los liposomas, se prefiere particularmente que el tamaño de los liposomas medido como promedio-z por espectroscopia de correlación de fotones esté entre 40 y 100 nm, exhibiendo una distribución de tamaño uniforme (índice de polidispersidad <0,4) después de la reconstitución con solución salina al 0,25% (p/v).

15 Sorprendentemente, se ha encontrado que la composición líquida que comprende especialmente ciclosporina A liposómica (L-CsA) como se describió anteriormente es útil en un método para la prevención del síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS) en un paciente con trasplante doble de pulmón o para el tratamiento del BOS o para la prevención o el retraso de la progresión de BOS en un paciente con trasplante doble de pulmón que está diagnosticado de BOS,

20 donde la composición se administra a dicho paciente mediante la inhalación de dicha composición líquida en forma de aerosol que comprende una dosis terapéuticamente eficaz de ciclosporina A (Cs-A).

25 Según la presente invención, el síndrome de bronquiolitis obliterante (en el presente documento también denominado "BOS") se puede prevenir o tratar, preferiblemente tratar, eficazmente en pacientes con trasplante doble de pulmón o se puede prevenir o retrasar eficazmente la progresión de BOS en pacientes que han recibido un trasplante doble de pulmón (en el presente documento también denominados "pacientes con trasplante doble de pulmón") y que han sido diagnosticados de BOS, especialmente BOS 1 o BOS 2.

30 Sorprendentemente, en comparación con los pacientes que han recibido un trasplante simple de pulmón (en el presente documento también denominados "pacientes con trasplante simple de pulmón"), especialmente los pacientes que son diagnosticados de BOS, el tratamiento o, más específicamente, la prevención o el retraso de la progresión del BOS manifestado se puede lograr de forma más eficaz en pacientes con trasplante doble de pulmón. Más específicamente, un retraso considerable o incluso una prevención de una progresión de un BOS manifestado se obtiene en pacientes con trasplante doble de pulmón que inhalan la formulación líquida de ciclosporina A liposómica para uso según la presente invención además de la terapia de inmunosupresión estándar (en lo sucesivo, también denominada "tratamiento de referencia" o "SOC"). No se encontró un retraso o prevención comparable de BOS en el mismo espacio de tiempo en una población con trasplante doble de pulmón que recibió terapia inmunosupresora estándar sola o en comparación con pacientes con trasplante simple de pulmón, ya sea cuando se tratan con las composiciones que contienen L-CsA para uso según la presente invención o cuando se tratan solo con SOC.

40 Cabe señalar que el efecto diferente de la composición de ciclosporina inhalada para uso según la presente invención en vista del tipo de trasplante (trasplante doble frente a simple de pulmón) era completamente sorprendente e inesperado en vista de resultados anteriores de estudios clínicos, como se divulga en el documento WO 2016/146645.

45 Según la presente invención, las composiciones líquidas que comprenden L-CsA son útiles en un método para la prevención del síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS) en pacientes con trasplante doble de pulmón, o para el tratamiento de BOS o para la prevención o retraso de la progresión de BOS en un paciente con trasplante doble de pulmón diagnosticado de BOS. Sin embargo, en realizaciones preferidas, las composiciones líquidas que comprenden L-CsA para uso según la presente invención son útiles en un método para el tratamiento del síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS) o para la prevención o retraso de la progresión de BOS en un paciente con trasplante doble de pulmón que está diagnosticado de BOS. La existencia de BOS se puede determinar basándose en mediciones espirométricas del volumen espiratorio forzado (FEV<sub>1</sub>). Preferiblemente, la reducción del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV<sub>1</sub>) se usa como indicador de la existencia de BOS y, por consiguiente, por el riesgo de rechazo pulmonar crónico del injerto. Las mediciones del FEV<sub>1</sub> se pueden realizar según las pautas de espirometría actuales de the American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS). El volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV<sub>1</sub>) se expresa en litros (l).

55 Se considera que existe BOS cuando se produce una disminución sostenida del FEV<sub>1</sub> de al menos 20% desde los valores máximos del paciente en ausencia de otras causas. El BOS puede ser confirmado por al menos dos mediciones de FEV<sub>1</sub> con al menos tres semanas de diferencia. Los valores máximos posteriores al trasplante son los dos mejores valores de FEV<sub>1</sub> tomados con al menos tres semanas de diferencia. Las mediciones del FEV<sub>1</sub> se deben

mantener y medir al menos con tres semanas de diferencia. La administración de broncodilatadores se debe suspender antes de evaluar el FEV<sub>1</sub>. Se supone que las disminuciones del FEV<sub>1</sub> debido a causas distintas al rechazo crónico, como rechazo agudo o bronquitis linfocítica o infección, responderán a un abordaje médico apropiado y que las disminuciones irreversibles sostenidas de la función están relacionadas con la progresión del rechazo crónico y el BOS.

Basándose en el porcentaje de disminución del FEV<sub>1</sub>, es posible la gradación de BOS (Estenne M, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21(3): 297-310). Se pueden aplicar las siguientes definiciones y criterios:

- BOS 0: FEV<sub>1</sub> > 90% del valor de referencia
- BOS 0-p: FEV<sub>1</sub> 81% a 90% del valor de referencia
- BOS 1: FEV<sub>1</sub> 66% a 80% del valor de referencia
- BOS 2: FEV<sub>1</sub> 51% a 65% del valor de referencia
- BOS 3: FEV<sub>1</sub> 50% o menos del valor de referencia

Las composiciones para uso según la presente invención pueden ser útiles en un método para el tratamiento de BOS o para la prevención o el retraso de la progresión de BOS en un paciente con trasplante doble de pulmón que está diagnosticado de BOS en general, a saber, de cualquier grado de BOS como BOS 0, BOS 0-p, BOS 1, BOS 2 o BOS 3 y preferiblemente para BOS 1, BOS 2 o BOS 3. Sin embargo, en realizaciones específicas, la composición líquida para uso según la presente invención es especialmente útil para el tratamiento de pacientes con trasplante doble de pulmón diagnosticados de BOS 0-p o superior, preferiblemente BOS 1 o BOS 2. En realizaciones específicas adicionales, la composición líquida para uso según la presente invención es especialmente útil para el tratamiento de pacientes con trasplante doble de pulmón diagnosticados de BOS 0-p o BOS 1.

En realidad, para poder tratar a pacientes con trasplante tanto doble como simple de pulmón, como una población dentro de un único estudio, la dosis administrada a pacientes con trasplante simple de pulmón es preferiblemente alrededor de la mitad de la dosis administrada a pacientes con trasplante doble de pulmón. Dado que el compuesto activo CsA tiene un efecto tópico, se esperaba que se obtuviera el mismo efecto con una dosis reducida a la mitad cuando la superficie elegida también se redujera a la mitad. En otras palabras, se esperaba que se obtuviera el mismo efecto en pacientes con trasplante simple y doble de pulmón cuando se ajustaba la dosis dependiendo del tipo de trasplante. No obstante, incluso cuando se administra una dosis comparable, los inventores encontraron sorprendentemente que el efecto de la ciclosporina inhalada en la prevención o el retraso del BOS, especialmente BOS 1 o BOS 2, manifestado era mucho más pronunciado en la población con trasplante doble de pulmón.

Sorprendentemente, se encontró que las composiciones para uso según la presente invención pueden prevenir o retrasar o reducir significativamente la progresión de BOS, especialmente BOS 1 o BOS 2, una vez que se manifiestan y diagnostican después de un trasplante doble de pulmón en comparación al tratamiento convencional con terapia inmunosupresora estándar (SOC) sola o en comparación con pacientes con trasplante simple de pulmón.

Por lo tanto, las composiciones que contienen L-CsA para uso según la presente invención usadas en el tratamiento de pacientes con trasplante doble de pulmón pueden contribuir significativamente a extender y maximizar la probabilidad de supervivencia y el tiempo de supervivencia para pacientes que tienen riesgo de desarrollar o que han desarrollado BOS, más específicamente BOS 1 o BOS 2, después de un trasplante doble de pulmón y por lo tanto a reducir o minimizar el desarrollo o la progresión del rechazo crónico del injerto pulmonar. La composición para uso según la presente invención se puede administrar según un régimen de dosificación predeterminado. Más específicamente, la composición se puede administrar al paciente con trasplante doble de pulmón un número específico de veces durante cada semana de tratamiento. Por ejemplo, la composición se puede administrar tres veces por semana. En realizaciones preferidas, la composición para uso según la presente invención se administra diariamente. En una realización específica, la composición para uso según la presente invención se administra a dicho paciente con trasplante doble de pulmón con riesgo de desarrollar BOS o que está diagnosticado de BOS dos o incluso varias veces al día.

La composición, preferiblemente la composición líquida para uso según la presente invención, tiene preferiblemente una concentración de CsA en el intervalo desde alrededor de 0,5 hasta alrededor de 10 mg/ml, o, en otras palabras, la composición líquida comprende CsA en forma de L-CsA a una concentración desde alrededor de 0,5 hasta alrededor de 10 mg/ml, preferiblemente desde alrededor de 1 hasta alrededor de 6 mg/ml, y más preferiblemente desde alrededor de 1 hasta alrededor de 5 mg/ml. Lo más preferiblemente, la composición para uso según la presente invención contiene CsA (en forma de L-CsA) a una concentración de alrededor de 4 mg/ml.

El volumen de una dosis unitaria de la composición para uso según la presente invención es preferiblemente bajo para permitir tiempos de nebulización cortos. El volumen, también denominado "volumen de una dosis", o "volumen unitario de dosis", o "volumen de dosis unitaria", se debe entender como el volumen que se pretende usar para una sola administración. Una dosis unitaria se define como la dosis de CsA (en forma de L-CsA) en la composición, más

específicamente la composición líquida, cargada en el nebulizador para una sola administración. Específicamente, el volumen de una dosis unitaria puede ser inferior a 10 ml. Preferiblemente, el volumen está en el intervalo desde alrededor de 0,3 hasta alrededor de 3,5 ml, más preferiblemente desde alrededor de 1 hasta alrededor de 3 ml. Por ejemplo, el volumen es de alrededor de 1,25 ml o alrededor de 2,5 ml. En caso de que la composición se obtenga después de la reconstitución, el volumen del vehículo líquido, preferiblemente el vehículo líquido acuoso o incluso más preferiblemente la solución salina para reconstitución, se debe adaptar según el volumen deseado de la composición reconstituida.

La dosis unitaria terapéuticamente eficaz de CsA comprendida por la composición para uso según la presente invención varía preferiblemente desde alrededor de 1 mg hasta alrededor de 15 mg por día para pacientes con trasplante simple de pulmón. Lo más preferiblemente, se puede aplicar una dosis unitaria eficaz de alrededor de 10 mg de CsA por día en pacientes con trasplante simple de pulmón. Se encontró que estas dosis son bien toleradas por los pacientes con trasplante doble de pulmón con riesgo de desarrollar o que están diagnosticados de BOS.

La dosis diaria terapéuticamente eficaz de CsA que se administra a pacientes con trasplante doble de pulmón que están diagnosticados de BOS puede variar entre 2 mg y 30 mg. Por consiguiente, en realizaciones preferidas, la CsA se administra en una dosis diaria eficaz en el intervalo de 2 a 30 mg o en una dosis diaria eficaz en el intervalo de 5 a 30 mg. En una realización preferida, se puede administrar una dosis diaria eficaz de alrededor de 20 mg de CsA a pacientes con trasplante doble de pulmón que estén en riesgo de desarrollar o estén diagnosticados de BOS. Se debe entender que en los casos en los que la CsA se administra en forma de L-CsA todas las cantidades esbozadas anteriormente se refieren a la cantidad de CsA contenida en los liposomas.

Las composiciones o, más preferiblemente, las composiciones líquidas para uso según la presente invención pueden ser ventajosamente aerosolizadas y administradas mediante un nebulizador capaz de convertir una solución, formulación coloidal o suspensión, tal como las presentes composiciones que comprenden CsA en forma de L-CsA, en una alta fracción de gotículas que pueden alcanzar la periferia de los pulmones. En la práctica, se puede utilizar un nebulizador de chorro, un nebulizador ultrasónico, un nebulizador piezoeléctrico, un nebulizador electrohidrodinámico, un nebulizador de membrana, un nebulizador electrónico de membrana o un nebulizador electrónico de membrana vibratoria. Ejemplos de nebulizadores adecuados incluyen las familias de dispositivos SideStream® (Philips), AeroEclipse® (Trudell), LC Plus® (PARI), LC Star® (PARI), LC Sprint® (PARI), I-Neb® (PhilipsjRespironics), IH50 (Beurer), MicroMesh® (Health & Life, Schill), Micro Air®U22 (Omron), Multisonic® (Schill), Respimat® (Boehringer), eFlow® (PARI), AeroNebGo® (Aerogen), AeroNeb Pro® (Aerogen) y AeroDose® (Aerogen).

Sin embargo, preferiblemente, especialmente en los casos en los que se van a nebulizar composiciones líquidas que comprenden L-CsA, se puede usar un nebulizador piezoeléctrico, un nebulizador electrohidrodinámico, un nebulizador de membrana, un nebulizador electrónico de membrana o un nebulizador electrónico de membrana vibratoria. En estos casos, nebulizadores adecuados comprenden las familias de dispositivos I-Neb® (PhilipsjRespironics), IH50 (Beurer), MicroMesh® (Health & Life, Schill), Micro Air®U22 (Omron), Multisonic® (Schill), Respimat® (Boehringer), eFlow® (PARI), Aer-oNebGo® (Aerogen), AeroNeb Pro® (Aerogen) y AeroDose® (Aerogen). En realizaciones preferidas, para dirigir el fármaco CsA, ya sea como tal o en forma de CsA liposómica (L-CsA), al tracto respiratorio inferior, la composición para uso según la presente invención se aerosoliza con un nebulizador electrónico de membrana vibratoria. En una realización particularmente preferida, la composición líquida para uso según la presente invención se aerosoliza con un nebulizador eFlow® (PARI Pharma GmbH).

El nebulizador eFlow® nebuliza formulaciones farmacológicas líquidas, tales como las composiciones de la presente invención, con una membrana vibratoria perforada que da como resultado un aerosol con un impulso balístico bajo y un alto porcentaje de gotículas en un intervalo de tamaño respirable, habitualmente por debajo de 5 µm. El nebulizador eFlow® está diseñado para una nebulización más rápida y eficaz del medicamento debido a una mayor velocidad de nebulización, menor desperdicio de fármaco y un mayor porcentaje de fármaco disponible como dosis aportada (DD) y dosis respirable (RD) en comparación con nebulizadores convencionales como los nebulizadores de chorro.

Preferiblemente, un nebulizador adecuado, específicamente un nebulizador de membrana vibratoria, puede aportar esta dosis unitaria a una velocidad de al menos alrededor de 0,1 ml/min o, suponiendo que la densidad relativa de la composición normalmente será de cerca de 1, a una velocidad de al menos alrededor de 100 mg/min. Más preferiblemente, el nebulizador es capaz de generar una velocidad de salida de al menos alrededor de 0,15 ml/min o 150 mg/min, respectivamente. En realizaciones adicionales, las velocidades de salida del nebulizador son al menos alrededor de 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 o 1 ml/min.

Por otra parte, la velocidad de salida del nebulizador se debe seleccionar para lograr un tiempo de nebulización corto de la composición líquida. Obviamente, el tiempo de nebulización dependerá del volumen de la composición que se va a aerosolizar y de la velocidad de salida. Preferiblemente, el nebulizador se debe seleccionar o adaptar para que sea capaz de aerosolizar un volumen de la composición líquida que comprenda una dosis eficaz del compuesto activo en no más de alrededor de 20 minutos. Más preferiblemente, el tiempo de nebulización para una dosis unitaria no es más de alrededor de 10 minutos. Aún más preferiblemente, el tiempo de nebulización para una dosis unitaria no es más de alrededor de 5 minutos.

Además de proporcionar una dosis aportada alta y tener tiempos de nebulización cortos, el nebulizador para administrar la CsA en forma de L-CsA se construye preferiblemente de tal manera que se inhiba la contaminación del ambiente con CsA. Con este fin, se puede colocar un dispositivo de filtración sobre la válvula de exhalación del nebulizador.

- 5 En una realización preferida, el nebulizador comprende características para comprobar, por ejemplo, la hora, la fecha y la duración de la inhalación por parte del paciente. Un ejemplo de estas particularidades es una tarjeta con chip en la que se registran la hora y la duración de la nebulización.

Alternativamente, se puede aplicar la transmisión inalámbrica de estos datos a una nube y/o servidor. Esto permite al personal médico verificar la adhesión del paciente. El sistema de comprobación puede comprender un nebulizador 10 como los descritos anteriormente, un controlador, un servidor, un banco de datos, una nube, un proveedor, un médico, una compañía de seguros médicos y/o un servicio telefónico.

Se ha encontrado que una adhesión de al menos 65%, o de al menos 75%, es beneficiosa para obtener una prevención 15 o retraso pertinentes de la progresión de BOS en pacientes con trasplante doble de pulmón. Para alcanzar una adhesión de al menos el 65%, el paciente con trasplante doble de pulmón con riesgo de desarrollar o que está diagnosticado de BOS, específicamente BOS 1 o BOS 2, debe inhalar la formulación como se pretende en al menos 20 65% de los ciclos de inhalación previstos. Basándose en un régimen de inhalación de dos veces al día, por ejemplo, esto significa que el paciente no puede perder más de 39 inhalaciones en un período de 8 semanas, lo que equivale a alrededor de a 5 inhalaciones por semana. Cualquier inhalación que se omita, que no se realice hasta que se inhale la dosis unitaria completa o que sea deficiente por cualquier otro motivo se considera inhalación "perdida", o en otras palabras una inhalación que no es "según lo previsto". Más preferiblemente, la formulación para uso según la presente invención se inhala con una adhesión de al menos 75%, es decir, el paciente debe inhalar la formulación según lo previsto en al menos 75% de los ciclos de inhalación previstos basándose en un régimen de inhalación de dos veces al día. Esto se alcanza cuando no se pierden más de 28 inhalaciones en un período de 8 semanas, o aproximadamente 3,5 inhalaciones por semana.

25 En otra realización, los elementos para registrar la hora, fecha y duración de la nebulización están conectados con un sistema que genera una señal tan pronto como la inhalación no se realiza oportuna y correctamente en un número predeterminado de ciclos de inhalación. Debido al uso de estos sistemas de comprobación, ya sea sin o con sistemas que generan una señal, se puede asegurar que los pacientes usen correctamente el dispositivo nebulizador. El sistema para generar la señal puede incluir, por ejemplo, la detección mediante un sensor de, por ejemplo, la presencia de un líquido en el depósito de líquido, la medición del flujo de inhalación, el tiempo de inhalación, la duración de la inhalación y/o el volumen de la inhalación. Se puede dar retroalimentación visual, audible o sensorial, por ejemplo, sobre el comportamiento del paciente pertinente y los factores de uso que afectan a la terapia o sobre el diagnóstico de la aplicación. Esta retroalimentación puede incluir información para mejorar la adhesión del paciente a un protocolo de tratamiento médico definido y/o la deposición y distribución de CsA en los pulmones.

35 En realizaciones en las que, por ejemplo, la hora, la fecha y la duración de cada inhalación se registran en elementos para la comprobación, es posible comprobar continuamente al paciente. En la realización en la que el sistema de comprobación está conectado con un sistema que genera una señal, el comportamiento de inhalación del paciente se puede corregir tan pronto como la adhesión del paciente disminuya por debajo de un límite de adhesión predefinido. La señal puede ser una señal generada por el propio nebulizador, pero también puede ser una señal generada en un 40 dispositivo remoto, que, p. ej., avisa al profesional sanitario del paciente. Tras ser avisado de la falta de adhesión, el profesional sanitario puede localizar al paciente para recordarle que la inhalación adecuada es un requisito previo para una prevención satisfactoria del rechazo crónico del injerto pulmonar.

45 Los inventores han encontrado que la comprobación es útil en pacientes con trasplante de pulmón, y especialmente en pacientes con trasplante doble de pulmón, ya que el efecto de una formulación inhalada de composición líquida de L-CsA es más pronunciado en pacientes cumplidores.

Por otra parte, se ha encontrado ventajoso administrar la composición para uso según la presente invención al paciente 50 con trasplante doble de pulmón que tiene riesgo de desarrollar o está diagnosticado de BOS durante períodos prolongados, tales como durante períodos de al menos 2 semanas, o al menos 4 semanas, o al menos 8 semanas, o al menos 12 semanas, o al menos 16 semanas, o al menos 20 semanas o incluso más. En realizaciones particularmente preferidas, la composición líquida para uso según la presente invención se administra durante un período de al menos 24 semanas, o incluso 36, o incluso 48 semanas, o incluso más, tal como 12 meses, 24 meses, 36 meses o incluso años, tal como 4 años o 5 años o incluso 6 años, en caso de que esto pueda estar indicado para prevenir BOS o para retrasar o reducir la progresión de BOS, específicamente BOS 1 o BOS 2, en un paciente con trasplante doble de pulmón.

55 En realizaciones preferidas adicionales, la administración de las composiciones para uso según la presente invención se realiza de forma diaria continua, preferiblemente una o incluso más, preferiblemente dos veces al día durante un período de al menos 24 semanas, preferiblemente de al menos 48 semanas. En algunas realizaciones, la composición para uso según la presente invención se administra a dicho paciente dos veces al día. En algunas realizaciones, la composición para uso según la presente invención se administra durante un período de al menos 24 semanas.

La composición líquida para uso según la presente invención se caracteriza por que el paciente con trasplante doble de pulmón se cotrata con terapia inmunosupresora estándar (en el presente documento también denominada "SOC"). En una realización adicional, la composición de CsA inhalada de la presente invención se usa en combinación con uno o más ingredientes activos usados en terapia inmunosupresora estándar después de un trasplante de pulmón.

- 5 En la terapia inmunosupresora estándar después de un trasplante de pulmón, se pueden administrar uno o más ingredientes activos de los grupos de inmunosupresores y corticosteroides. Ejemplos de inmunosupresores son compuestos pertenecientes a los grupos de inmunoglobulinas (anticuerpos), inhibidores del ciclo celular (antimetabolitos/antiproliferativos), como azatioprina y ácido micofenólico y sus sales, e inhibidores de calcineurina, como ciclosporina, tacrolimus, o inhibidores de mTOR como sirolimus y everolimus. Ejemplos de corticosteroides son compuestos pertenecientes al grupo de hidrocortisona, metilprednisolona, prednisona, y cualquiera de sus sales, ésteres y derivados.

En realizaciones específicas, la composición para uso según la invención se usa en combinación con uno o más ingredientes activos seleccionados del grupo que consiste en tacrolimus, micofenolato de mofetilo y/o corticosteroides, preferiblemente en una terapia inmunosupresora estándar oral. Por consiguiente, en realizaciones específicas, la composición para uso según la presente invención se administra en combinación con terapia inmunosupresora estándar que comprende la administración de uno o más ingredientes activos seleccionados del grupo que consiste en tacrolimus o ciclosporina; micofenolato de mofetilo o sirolimus; y corticosteroides. En algunas realizaciones, la composición para uso según la presente invención se administra en combinación con terapia inmunosupresora estándar que comprende la administración oral de tacrolimus, micofenolato de mofetilo y prednisona.

- 10 20 En realizaciones específicas adicionales, la composición para uso según la presente invención se usa en combinación con una terapia farmacológica triple, en la que se administra una combinación de un inhibidor de calcineurina, un inhibidor del ciclo celular y un corticosteroide. Preferiblemente, el inhibidor de calcineurina es tacrolimus, el inhibidor del ciclo celular es micofenolato de mofetilo y el corticosteroide es prednisona. Los ingredientes activos usados en combinación con la composición según la invención se administran preferiblemente por vía oral. En estos casos de terapia inmunosupresora estándar, el tacrolimus se administra habitualmente en una cantidad para alcanzar un nivel en sangre total (WBTL) de 8 a 12 ng/ml, preferiblemente en una cantidad de alrededor de 0,06 mg/kg (con respecto a la masa corporal del paciente tratado). Por otra parte, el micofenolato de mofetilo en la terapia inmunosupresora estándar se administra típicamente en una cantidad de alrededor de 1 g, a veces hasta 3 g, preferiblemente de alrededor de 1 g. La prednisona, cuando se usa bajo terapia inmunosupresora estándar, se administra típicamente en una cantidad desde alrededor de 20 hasta alrededor de 25 mg/día, preferiblemente de alrededor de 20 mg/día.

25 30 Como consecuencia, la dosis habitual de ingredientes activos usados en la terapia inmunosupresora estándar se puede reducir cuando una composición líquida de ciclosporina para inhalación según la presente invención se usa en combinación con estos ingredientes. En otras palabras, a menudo se puede reducir la dosis que generalmente se requiere para una inmunosupresión satisfactoria cuando no se usa CsA o, más específicamente, L-CsA, inhalada, que se define en el presente documento como la dosis habitual. Esto es ventajoso ya que el uso de inmunosupresores administrados sistémicamente puede conducir a efectos adversos considerables, que generalmente dependen de la dosis.

35 40 45 50 Las composiciones para uso según la presente invención permiten el tratamiento eficaz o la prevención de BOS en pacientes con trasplante doble de pulmón o para el retraso eficaz de la progresión de BOS en pacientes con trasplante doble de pulmón que están diagnosticados de BOS. Como se mencionó anteriormente, la reducción del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV<sub>1</sub>) se puede usar como indicador de la existencia de BOS y, por consiguiente, para el riesgo de rechazo crónico del injerto pulmonar. Por consiguiente, en realizaciones específicas, las composiciones para uso según la presente invención son útiles para el tratamiento de BOS, especialmente BOS 1 o BOS 2, en pacientes con trasplante doble de pulmón, donde la progresión de BOS en el paciente con trasplante doble de pulmón se previene sustancialmente o se reduce hasta un nivel de hasta 50%, o de hasta 40%, o de hasta 30%, o de hasta 20% o incluso de hasta 15% o 10% o incluso de hasta 5% de disminución del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV<sub>1</sub>) de dicho paciente en comparación con el valor de FEV<sub>1</sub> de dicho paciente al inicio del tratamiento, o al inicio de la aleatorización o al inicio del estudio, respectivamente. En realizaciones preferidas, la progresión de BOS, especialmente BOS 1 o BOS 2, del paciente con trasplante doble de pulmón se previene sustancialmente o reduce hasta un nivel de hasta un 20% de disminución del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV<sub>1</sub>) de dicho paciente en comparación con el valor de FEV<sub>1</sub> de dicho paciente al inicio del tratamiento, o al inicio de la aleatorización o al inicio del estudio, respectivamente.

55 60 Este efecto se puede lograr mediante el tratamiento del paciente con trasplante doble de pulmón que están en riesgo de desarrollar o está diagnosticado de BOS con las composiciones de la presente invención o según los métodos de la presente invención durante un período prolongado, tal como durante al menos 2 semanas, o al menos 4 semanas, o al menos 8 semanas, o al menos 12 semanas, o al menos 16 semanas, o al menos 20 semanas o incluso más, tal como al menos 24 semanas, o incluso 36, o incluso 48 semanas, o incluso más, tal como 12 meses, 24 meses, 36 meses o incluso años, tal como 4 años o 5 años o incluso 6 años, en caso de que esto pueda estar indicado para prevenir, retrasar o reducir la progresión de BOS, específicamente BOS 1 o BOS 2, en un paciente con trasplante doble de pulmón.

- En realizaciones preferidas adicionales, la progresión de BOS del paciente con trasplante doble de pulmón se previene sustancialmente o reduce hasta un nivel de hasta 20%, preferiblemente de hasta 10% de disminución del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV<sub>1</sub>) de dicho paciente en comparación con el valor de FEV<sub>1</sub> de dicho paciente al inicio del tratamiento, o al inicio de la aleatorización o al inicio del estudio, respectivamente, después del tratamiento de dicho paciente con trasplante doble de pulmón durante un período de al menos 24 semanas de tratamiento con las composiciones para uso según la presente invención seguido de al menos 24 semanas sin tratamiento.
- Por otra parte, se ha encontrado que las composiciones para uso según la presente invención permiten la extensión significativa de la supervivencia libre de eventos de pacientes con trasplante doble de pulmón que tienen riesgo de desarrollar o están diagnosticados de BOS, preferiblemente que están diagnosticados de BOS, donde la supervivencia libre de eventos se caracteriza como el tiempo de supervivencia en el que el paciente con trasplante doble de pulmón no experimenta ni un descenso del FEV<sub>1</sub> de al menos un 20% ni la necesidad de retrasplante ni la muerte.
- Las composiciones para uso según la presente invención, por otra parte, permiten la extensión significativa de la probabilidad de supervivencia libre de eventos en pacientes con trasplante doble de pulmón que tienen riesgo de desarrollar o que están diagnosticados de BOS, especialmente BOS 1 o BOS 2. Por consiguiente, en realizaciones preferidas, la composición para uso según la presente invención permite el tratamiento de pacientes con trasplante doble de pulmón que tienen riesgo de desarrollar o que están diagnosticados de BOS, donde la probabilidad de supervivencia libre de eventos es al menos 50%, o al menos 60%, o al menos 70%, o al menos 80%, o incluso al menos 90% después de un período de al menos 12 o al menos 24 o al menos 36 o incluso después de al menos 48 semanas o incluso más, tal como 12 meses, 24 meses, 36 meses o incluso años, tal como 4 años o 5 años o incluso 6 años desde el inicio del tratamiento, donde el evento se selecciona de una disminución en el FEV<sub>1</sub> de al menos 10% o al menos 20% y/o la necesidad de retrasplante o la muerte. En algunas realizaciones, la probabilidad de supervivencia libre de eventos del paciente con trasplante doble de pulmón que está diagnosticado de BOS es al menos 60% después de al menos 48 semanas desde el inicio del tratamiento, donde el evento se selecciona de una disminución en el FEV<sub>1</sub> de al menos 20%, la necesidad de retrasplante y/o la muerte. En realizaciones preferidas, la probabilidad de supervivencia libre de eventos para pacientes con trasplante doble de pulmón que tienen riesgo de desarrollar o que están diagnosticados de BOS es al menos 60%, preferiblemente al menos 80% después de al menos 24 semanas de tratamiento con las composiciones para uso según la presente invención seguido de al menos 24 semanas sin tratamiento.
- En realizaciones adicionales, se puede reducir significativamente el riesgo de experimentar un evento seleccionado de una disminución en el FEV<sub>1</sub> de al menos el 10% o al menos el 20%, la necesidad de un retrasplante y/o la muerte dentro de un período prolongado, tal como al menos 2 semanas, o al menos 4 semanas, o al menos 8 semanas, o al menos 12 semanas, o al menos 16 semanas, o al menos 20 semanas o incluso más, tal como al menos 24 semanas, o incluso 36, o incluso 48 semanas, o incluso más, tal como 12 meses, 24 meses, 36 meses o incluso años, tal como 4 años o 5 años o incluso 6 años, preferiblemente, sin embargo, en un plazo de 48 semanas desde el inicio del tratamiento para un paciente con trasplante doble de pulmón en riesgo de desarrollar o que está diagnosticado de BOS.
- Por consiguiente, la composición para uso según la presente invención permite el tratamiento de pacientes con trasplante doble de pulmón que tienen riesgo de desarrollar o que están diagnosticados de BOS, donde el riesgo de experimentar un evento seleccionado de una disminución en el FEV<sub>1</sub> de al menos 20%, la necesidad de retrasplante y/o la muerte (probabilidad de supervivencia libre de eventos) dentro de un período prolongado tal como al menos 2 semanas, o al menos 4 semanas, o al menos 8 semanas, o al menos 12 semanas, o al menos 16 semanas, o al menos 20 semanas o incluso más, tal como al menos 24 semanas, o incluso 36, o incluso 48 semanas, o incluso más, tal como 12 meses, 24 meses, 36 meses o incluso años, tal como 4 años o 5 años o incluso 6 años, preferiblemente al menos 48 semanas desde el inicio del tratamiento para el paciente con trasplante doble de pulmón tratado con la composición de la presente invención en forma aerosolizada que comprende L-CsA se reduce en al menos 30% (abs.), preferiblemente en al menos 35% (abs.), en comparación con el riesgo de experimentar un evento correspondiente bajo tratamiento con terapia inmunosupresora estándar (SOC) sola. En algunas realizaciones, el riesgo de experimentar un evento seleccionado de una disminución en el FEV<sub>1</sub> de al menos 20%, la necesidad de retrasplante y/o la muerte dentro de un período de al menos 48 semanas desde el inicio del tratamiento para el paciente con trasplante doble de pulmón tratado con la composición de la presente invención en forma aerosolizada que comprende CsA se reduce en al menos 30% (abs.), preferiblemente en al menos 35% (abs.) en comparación con el riesgo de experimentar un evento correspondiente bajo tratamiento con terapia inmunosupresora estándar (SOC) sola.
- En realizaciones preferidas, el riesgo de experimentar un evento seleccionado de una disminución en el FEV<sub>1</sub> de al menos 20%, la necesidad de retrasplante y/o la muerte según se describe anteriormente se reduce en al menos 30% (abs.), preferiblemente en al menos 35% (abs.), especialmente después de al menos 24 semanas de tratamiento con las composiciones para uso según la presente invención seguido de al menos 24 semanas sin tratamiento.
- Una medida adicional para determinar los posibles prevención o retraso de la progresión de BOS en un paciente con trasplante doble de pulmón es la determinación del cambio mensual medio o, más específicamente, la pérdida o disminución mensual del FEV<sub>1</sub> ( $\Delta$ FEV<sub>1</sub>/mes, en adelante en el presente documento también denominado "pendiente de FEV<sub>1</sub>") según lo determinado para este paciente basándose en mediciones de FEV<sub>1</sub> efectuadas de forma regular y repetida durante un período prolongado como se describió anteriormente, tal como durante un período de al menos

- 12 o al menos 24 o al menos 36 o incluso después de al menos 48 semanas o 12 meses o incluso 24 o 36 meses o incluso más, como 4 años, o 5 años o incluso 6 años, preferiblemente durante un período de 48 semanas. Por consiguiente, en realizaciones preferidas, la composición para uso según la presente invención permite el tratamiento de pacientes con trasplante doble de pulmón que tienen riesgo de desarrollar o que están diagnosticados de BOS en los que el cambio mensual en el FEV<sub>1</sub> ( $\Delta$ FEV<sub>1</sub>/mes) permanece sustancialmente constante o tiene un valor en el intervalo desde alrededor de 0 hasta alrededor de 0,055 l/mes (correspondiente a una pérdida o disminución en el FEV<sub>1</sub> de hasta 0,055 l/mes) o desde alrededor de 0 hasta alrededor de 0,05 l/mes o desde alrededor de 0 hasta alrededor de 0,045 l/mes o desde alrededor de 0 hasta alrededor de 0,04 l/mes. En realizaciones preferidas, la composición para uso según la presente invención permite el tratamiento de pacientes con trasplante doble de pulmón que tienen riesgo de desarrollar o que están diagnosticados de BOS en los que el cambio mensual en el FEV<sub>1</sub> ( $\Delta$ FEV<sub>1</sub>/mes) permanece sustancialmente constante o tiene un valor en el intervalo desde alrededor de 0 hasta alrededor de 0,04 l/mes, lo que significa una pérdida mensual de FEV<sub>1</sub> en el intervalo desde alrededor de 0 hasta alrededor de 0,04 l.
- Una medida adicional más para determinar los posibles retraso o progresión de BOS en un paciente con trasplante doble de pulmón que está en riesgo de desarrollar o que está diagnosticado de BOS es la determinación del cambio absoluto o, más específicamente, la perdida absoluta en el FEV<sub>1</sub> ( $\Delta$ FEV<sub>1</sub>/abs.) según se determina para este paciente basándose en las mediciones de FEV<sub>1</sub> efectuadas al inicio del tratamiento y al final del tratamiento, específicamente después de un período prolongado, tal como durante un período de al menos 12 semanas o al menos 24 semanas o al menos 36 semanas o incluso después de al menos 48 semanas o 12 meses o incluso 24 o 36 meses o incluso más, 4 años, o 5 años o incluso 6 años, preferiblemente durante un período de 48 semanas. Por consiguiente, en realizaciones específicas, la composición para uso según la presente invención permite el tratamiento de pacientes con trasplante doble de pulmón que tienen riesgo de desarrollar o están diagnosticados de BOS, donde el cambio absoluto en el FEV<sub>1</sub> ( $\Delta$ FEV<sub>1</sub>/abs.) entre el valor de referencia (inicio del tratamiento) y el final del período de tratamiento, tal como la semana 48 después del inicio del tratamiento, del paciente con trasplante doble de pulmón que tiene riesgo de desarrollar o está diagnosticado de BOS no es más de 350 ml, lo que significa una pérdida global del FEV<sub>1</sub> de dicho paciente de no más de 350 ml, preferiblemente no más de 300, o 250, o 200 o incluso 150 ml. En realizaciones adicionales, el cambio absoluto en el FEV<sub>1</sub> ( $\Delta$ FEV<sub>1</sub>/abs.) entre el valor de referencia (inicio del tratamiento) y el final del período de tratamiento, tal como la semana 48 después del inicio del tratamiento del paciente con trasplante doble de pulmón que tiene riesgo de desarrollar o que está diagnosticado de, preferiblemente que está diagnosticado de, BOS está en el intervalo de 150 a 350 ml.
- Una medición adicional más para determinar los posibles retraso o progresión de BOS en un paciente con trasplante doble de pulmón que está en riesgo de desarrollar o que está diagnosticado de BOS y que está siendo tratado con las composiciones para uso según la presente invención es la determinación del cambio relativo, o más específicamente, la pérdida relativa, en el FEV<sub>1</sub> ( $\Delta$ FEV<sub>1</sub>/rel.) con relación a la pérdida de FEV<sub>1</sub> en un paciente tratado con terapia inmunosupresora estándar (SOC) sola, específicamente después de un período prolongado de tratamiento, tal como durante un período de al menos 12 o al menos 24 o al menos 36 o incluso después de al menos 48 semanas o 12 meses o incluso 24 o 36 meses o incluso más, 4 años, o 5 años o incluso 6 años, preferiblemente durante un período de 48 semanas. Por consiguiente, en realizaciones específicas, la composición para uso según la presente invención permite el tratamiento de pacientes con trasplante doble de pulmón que están diagnosticados de BOS, donde el cambio o la diferencia relativos en el FEV<sub>1</sub> ( $\Delta$ FEV<sub>1</sub>/rel.) en un paciente con trasplante doble de pulmón tratado con las composiciones que comprenden L-CsA para uso según la presente invención en comparación con la pérdida de FEV<sub>1</sub> en un paciente tratado con terapia inmunosupresora estándar (SOC) sola es al menos 200 ml, o al menos 250 ml, o al menos 300 ml o incluso más, tal como al menos 350 ml o al menos 400 ml después de un período de al menos 12 o al menos 24 o al menos 36 o incluso después de al menos 48 semanas o 12 meses o incluso 24 o 36 meses o incluso más, 4 años, o 5 años o incluso 6 años, preferiblemente durante un período de 48 semanas después del inicio del tratamiento.
- En realizaciones preferidas, la composición que comprende L-CsA para uso según la presente invención permite el tratamiento de pacientes con trasplante doble de pulmón que tienen riesgo de desarrollar o que están diagnosticados de BOS, donde la pérdida relativa o la diferencia en el FEV<sub>1</sub> ( $\Delta$ FEV<sub>1</sub>/rel.) en relación con la pérdida de FEV<sub>1</sub> en un paciente tratado con terapia inmunosupresora estándar (SOC) sola está en el intervalo desde alrededor de 200 hasta alrededor de 400 ml después de 48 semanas desde el inicio del tratamiento. Esto significa que, por ejemplo, según estas realizaciones preferidas, después de un período de 48 semanas, un paciente tratado con las composiciones según la presente invención tiene un valor de FEV<sub>1</sub> que es desde alrededor de 200 hasta alrededor de 400 ml más alto que el valor de FEV<sub>1</sub> de un paciente con trasplante doble de pulmón que está siendo tratado con una terapia inmunosupresora estándar sola.
- La composición para uso según la presente invención puede ser particularmente útil para el tratamiento satisfactorio de aquellos pacientes con trasplante doble de pulmón que tienen riesgo de desarrollar o que están diagnosticados de BOS que no han sido diagnosticados de estenosis de las vías respiratorias antes del inicio del tratamiento, y especialmente para aquellos que, además, no han sido diagnosticados de estenosis de las vías respiratorias en la semana 24 después del inicio del tratamiento, según se valora por broncoscopia con lavado broncoalveolar (BAL).

Por otra parte, la composición para uso según la presente invención puede ser particularmente útil para el tratamiento satisfactorio de aquellos pacientes con trasplante doble de pulmón que tienen riesgo de desarrollar o que están diagnosticados de BOS que no han sido diagnosticados de una infección no tratada antes del inicio del tratamiento, y especialmente para aquellos que, además, no han sido diagnosticados de una infección no tratada en la semana 24 después del inicio del tratamiento.

La composición que comprende CsA, específicamente L-CsA, para uso según la presente invención, se debe inhalar en forma aerosolizada. Sin embargo, esto puede ayudar a reducir en gran medida la exposición sistémica del paciente. Por consiguiente, la composición para uso según la presente invención, además, permite el tratamiento de pacientes con trasplante doble de pulmón que tienen riesgo de desarrollar o que están diagnosticados de BOS, donde la concentración media en sangre de CsA en el paciente con trasplante doble de pulmón tratado con la composición líquida que comprende CsA por inhalación es de hasta 100 ng/ml, preferiblemente hasta 60 ng/ml. En algunas realizaciones, la concentración máxima en sangre de CsA en el paciente con trasplante doble de pulmón que está diagnosticado de BOS y que está siendo tratado con la composición líquida que comprende CsA es de hasta 100 ng/ml, preferiblemente hasta 60 ng/ml.

## 15 Descripción detallada de los dibujos

La Fig. 1 muestra un diagrama de flujo que resume los detalles de la incorporación de pacientes con trasplante simple y doble de pulmón en el estudio descrito en el Ejemplo siguiente. Se evaluó la elegibilidad de un total de 43 pacientes, de los cuales 23 pacientes cumplían los criterios de elegibilidad. Un paciente moría y un paciente se retiraba del estudio antes de la aleatorización. Se aleatorizaron 21 pacientes; 11 a la rama de tratamiento con L-CsA y 10 a la rama de tratamiento con SOC (tratamiento de referencia, es decir, terapia inmunosupresora estándar). Un paciente en la L-CsA se retiraba del estudio debido a un cáncer de piel progresivo durante el seguimiento de 24 semanas. La inmunosupresión sistémica tradicional se interrumpió debido al cáncer progresivo en este paciente y este paciente se abordó como intención de tratar.

La Fig. 2 muestra un gráfico de Kaplan-Meier de la probabilidad de supervivencia libre de progresión de BOS de pacientes con trasplante simple y doble de pulmón que son diagnosticados de BOS durante el período de estudio de 48 semanas (es decir, sin diferenciación entre pacientes con trasplante simple y doble de pulmón). Los pacientes del grupo de SOC tenían una tendencia hacia un mayor riesgo de fracaso del tratamiento durante el período de estudio (definido como: progresión de BOS, retrasplante o muerte) en comparación con L-CsA (Relación de riesgo (HR): 3,19; intervalo de confianza del 95% (IC 95%): 0,62-16,50; p=0,14).

La Fig. 3 muestra un gráfico de Kaplan-Meier de la probabilidad de supervivencia libre de eventos para pacientes con trasplante doble de pulmón que están diagnosticados de BOS solamente (es decir, sin los resultados para pacientes con trasplante simple de pulmón). La probabilidad de supervivencia libre de eventos para los pacientes con trasplante doble de pulmón que están diagnosticados de BOS era 83% para el grupo tratado con L-CsA frente a 50% para el grupo bajo tratamiento con SOC solo. Por otra parte, para los pacientes con trasplante doble de pulmón, la relación de riesgo (HR) era 3,43 con un IC 95% de 0,31-37,95; p=0,29, lo que significa un riesgo de 3,43 veces más alto de experimentar progresión de BOS, necesidad de un retrasplante o muerte para el grupo de pacientes con trasplante doble de pulmón bajo tratamiento con SOC solo en comparación con los pacientes con trasplante doble de pulmón bajo tratamiento con L-CsA.

La Fig. 4 muestra un gráfico de Kaplan-Meier de la probabilidad de supervivencia libre de eventos solamente para pacientes con trasplante simple de pulmón (es decir, sin los resultados para pacientes con trasplante doble de pulmón): La probabilidad de supervivencia libre de eventos para los pacientes con trasplante simple de pulmón era 80% para el grupo tratado con L-CsA frente a 50% para el grupo bajo tratamiento con SOC solo. Por otra parte, para los pacientes con trasplante simple de pulmón, la relación de riesgo (HR) era 2,78 con un IC 95% de 0,29-26,98; p= 0,36, lo que significa solamente un riesgo 2,78 veces más alto de experimentar progresión de BOS, necesidad de un retrasplante o muerte para el grupo de pacientes con trasplante simple de pulmón bajo tratamiento con SOC solo en comparación con los pacientes con trasplante simple de pulmón bajo tratamiento con L-CsA.

La Fig. 5 muestra el gráfico de Kaplan-Meier de la probabilidad de supervivencia global de pacientes con trasplante simple y doble de pulmón a los 5 años después de la aleatorización. Los datos demuestran una mejora notable para los pacientes con trasplante simple y doble de pulmón tratados con L-CsA: 5 pacientes de los 11 participantes tratados con L-CsA (45%) estaban vivos a los 5 años de seguimiento en comparación con 0 de 10 pacientes inicialmente tratados con SOC solo. La mediana de supervivencia del grupo de pacientes tratados con L-CsA era 4,1 frente a 2,9 años para el grupo de pacientes tratados con SOC solo (p=0,03). La causa de la muerte era el rechazo crónico del aloinjerto con la excepción de dos casos, uno que moría por cáncer de piel diseminado (L-CsA) y otro por insuficiencia renal (SOC).

La Fig. 6 muestra un análisis del desarrollo global del FEV<sub>1</sub> para pacientes con trasplante simple y doble de pulmón (es decir, sin diferenciación entre pacientes con trasplante simple y doble de pulmón) después del ajuste de los datos medidos para antes de la aleatorización y después de la aleatorización en un modelo mixto de pendiente aleatoria: En la rama de pacientes tratados con L-CsA (11 pacientes) se observó una ligera disminución de los valores medios absolutos del FEV<sub>1</sub> a partir de aprox. 1,75 l en el momento de la aleatorización hasta 1,70 l al final del período de 48

- semanas, por lo que para el grupo de pacientes tratados con SOC (10 pacientes; un paciente no tenía mediciones de PFT posteriores a la aleatorización debido a la necesidad de ventilación mecánica; este paciente fue incluido en los cálculos de la pendiente del FEV<sub>1</sub>: Se asignó un valor de FEV<sub>1</sub> de 0 en el momento en que el paciente pasaba a ventilación mecánica; este paciente no tenía mediciones de PFT (pruebas de función pulmonar) posteriores a la aleatorización), se observó una disminución constante y significativa en los valores FEV<sub>1</sub> desde aprox. 1,75 l hasta aprox. 1,15 l. En este análisis global de pacientes con trasplante simple y doble de pulmón, el cambio mensual en el FEV<sub>1</sub> ( $\Delta$ FEV<sub>1</sub>/mes) era -0,007 con un IC 95% de -0,033 a 0,018 para el grupo de pacientes tratados con L-CsA frente a -0,054 con un IC 95% de -0,100 a -0,006 ( $p=0,10$ ).
- La Fig. 7 muestra el desarrollo de los valores absolutos medios de FEV<sub>1</sub> durante el período de estudio de 48 semanas para pacientes con trasplante doble de pulmón (es decir, sin los resultados para pacientes con trasplante simple de pulmón) en la rama tratada con L-CsA (gráfico superior; "L-CsA") y para la rama tratada con SOC (gráfico inferior; "SOC"): En la rama de pacientes tratados con L-CsA (6 pacientes), los valores absolutos medios de FEV<sub>1</sub> se mantuvieron aprox. constantes en 1,8 l a lo largo del período de 48 semanas. En contraste con esto, para el grupo de pacientes con trasplante doble de pulmón en la rama de SOC (4 pacientes), los valores absolutos medios de FEV<sub>1</sub> disminuían notablemente desde aprox. 1,8 l hasta aprox. 1,1 l durante el mismo período. Por consiguiente, el cambio mensual en el FEV<sub>1</sub> ( $\Delta$ FEV<sub>1</sub>/mes) para los pacientes con trasplante doble de pulmón era 0,000 con un IC 95% de -0,049 a 0,049 para la rama tratada con L-CsA y -0,061 con un CI de 95% de -0,096 a -0,026 ( $p=0,07$ ) para la rama tratada con SOC.
- La Fig. 8 muestra el desarrollo de los valores absolutos medios de FEV<sub>1</sub> durante el período de estudio de 48 semanas para pacientes con trasplante simple de pulmón (es decir, sin los resultados para pacientes con trasplante doble de pulmón) en la rama tratada con L-CsA (gráfico superior; "L-CsA") y para la rama tratada con SOC (gráfico inferior; "SOC"): En la rama de pacientes tratados con L-CsA (5 pacientes), se observó una disminución de los valores absolutos medios de FEV<sub>1</sub> de aprox. 1,75 l inmediatamente después de la aleatorización hasta aprox. 1,4 l en la semana 48 después de la aleatorización. Para el grupo de pacientes con trasplante simple de pulmón en la rama de SOC (6 pacientes; un paciente no tenía mediciones de PFT posteriores a la aleatorización debido a la necesidad de ventilación mecánica; el paciente fue incluido en los cálculos de pendiente del FEV<sub>1</sub>: Se asignó un valor de FEV<sub>1</sub> de 0 en el momento en que el paciente pasaba a ventilación mecánica; este paciente no tenía mediciones de PFT (pruebas de función pulmonar) posteriores a la aleatorización; los valores medios de FEV<sub>1</sub> disminuían notablemente desde aprox. 1,75 l hasta aprox. 1,05 l durante el mismo período (debido al método de cálculo, el gráfico para la rama tratada con SOC finaliza en el mes 1). Por consiguiente, el cambio mensual en el FEV<sub>1</sub> ( $\Delta$ FEV<sub>1</sub>/mes) para los pacientes con trasplante doble de pulmón era -0,029 con un CI del 95% de -0,019 a 0,001 para la rama tratada con L-CsA y -0,600 con un CI del 95% de -2,074 a 0,872 ( $p=0,37$ ) para la rama tratada con SOC.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención; sin embargo, no se debe entender que restrinjan el alcance de la invención:

### 35 Ejemplos

#### Ejemplo 1: Caracterización de aerosol *in vitro* de una formulación líquida de CsA

Se preparó una formulación líquida de ciclosporina liposómica para inhalación que consistía en el principio activo CsA (Ph.Eur.) y los excipientes Lipoid S100, polisorbato 80, edetato disódico, dodecahidrato de hidrogenofosfato disódico y monohidrato de dihidrogenofosfato de sodio. La formulación se ajustó a valores fisiológicamente tolerables de pH (6,5 ± 0,2) y osmolalidad (350-450 mOsmol/kg).

Se generó un aerosol usando un nebulizador eFlow® que usa una cámara de mezcladura con un volumen de alrededor de 95 ml. El aerosol generado con este nebulizador se caracterizó usando simulación de respiración, difracción láser y mediciones de impactador. Los resultados de estas mediciones se resumen en la Tabla 1.

45 Tabla 1: Características del aerosol de una formulación de ciclosporina liposómica (L-CsA) nebulizada con un nebulizador eFlow®

Cantidad nominal de fármaco [mg]	15,0 ± 0,4
MMD [ $\mu$ m]	2,8 ± 0,1
DD [%]	75,9 ± 2,6
RD [%<5 $\mu$ m]	67,7 ± 2,8
RD [%<3,3 $\mu$ m]	46,7 ± 2,9

Valores expresados como media ± desviación estándar; MMD=mediana de diámetro de masa; DD=dosis aportada (desde la boquilla); RD=dosis respirable.

Se lograron una dosis aportada (DD) (cantidad desde la boquilla) de 76% y una dosis respirable (RD) de gotículas menores de 3,3  $\mu\text{m}$  de aproximadamente 47%. Las partículas de menos de 3,3  $\mu\text{m}$  tienen una alta probabilidad de depositarse en la parte distal del pulmón, que se considera el lugar óptimo de depósito del fármaco para una protección eficaz del injerto pulmonar. En general, las gotículas de aerosol menores de 5  $\mu\text{m}$  tienen una alta probabilidad de depositarse en todo el pulmón y también se deben considerar en cierta medida para la protección del trasplante de pulmón. La dosis respirable de gotículas de menos de 5  $\mu\text{m}$  era aproximadamente 68%.

Basándose en estos resultados, se puede concluir que, para una cantidad nominal de fármaco de 10 mg, la dosis aportada correspondiente (en mg) será de aproximadamente 7,6 mg de CsA. La dosis respirable (en mg) para gotículas por debajo de 5 y 3,3  $\mu\text{m}$  será de aproximadamente 6,8 y 4,7 mg de CsA, respectivamente.

10 Ejemplo 2: Caracterización de aerosol *in vitro* de una formulación de CsA reconstituida

Se añadió sacarosa como lioprotector a la formulación descrita en el Ejemplo 1. Posteriormente, la formulación se liofilizó. Inmediatamente antes de la nebulización, la formulación se reconstituyó con 2,3 ml de solución salina al 0,25%. El tamaño de los liposomas estaba en el intervalo de 40-100 nm (0,040-0,10  $\mu\text{m}$ ) con un índice de polidispersidad de menos de 0,40 después de la reconstitución.

15 La formulación reconstituida se nebulizó con un nebulizador eFlow® que tenía la misma cámara de inhalación que el nebulizador del Ejemplo 1, es decir, una cámara de mezcladura con un volumen de alrededor de 95 ml. Los resultados de los datos de caracterización del aerosol generados con la formulación reconstituida se muestran en la Tabla 2.

Los resultados no mostraban diferencias sustanciales en comparación con los resultados obtenidos en el Ejemplo 1.

20 Tabla 2: Características del aerosol de una formulación de ciclosporina liposómica reconstituida nebulizada con un nebulizador eFlow®

Volumen de carga [ml]	2,5
Cantidad nominal de fármaco [mg]	10,4 $\pm$ 0,0
MMAD [ $\mu\text{m}$ ]	3,3 $\pm$ 0,1
GSD	1,5 $\pm$ 0,0
DD [%]	75,3 $\pm$ 2,6
DD [mg]	7,9 $\pm$ 0,3
RD [%,<5 $\mu\text{m}$ ]	65,3 $\pm$ 2,8
RD [mg,<5 $\mu\text{m}$ ]	6,8 $\pm$ 0,3
RD [%,<3,3 $\mu\text{m}$ ]	37,7 $\pm$ 2,2
RD [mg,<3,3 $\mu\text{m}$ ]	3,9 $\pm$ 0,2
Tiempo de nebulización [min]	7,4 $\pm$ 0,1

Valores expresados como media  $\pm$  desviación estándar; MMAD=mediana del diámetro aerodinámico de masa; GSD=desviación estándar geométrica; DD=dosis aportada (de la boquilla); RD=dosis respirable

Ejemplo 3: Ensayo clínico con ciclosporina inhalada en el tratamiento de BOS

25 Incorporación en el estudio:

Se evaluó la elegibilidad de 43 pacientes, de los cuales 23 cumplían los criterios de elegibilidad. Un paciente moría y un paciente se retiraba antes de la aleatorización. Fueron aleatorizados 21 pacientes; 11 pacientes a la rama de tratamiento con L-CsA y 10 pacientes a la rama de tratamiento con SOC (Figura 1). Un paciente en L-CsA se retiraba del estudio debido a un cáncer de piel progresivo durante la fase de seguimiento de 24 semanas. En este caso, se suspendió la inmunosupresión sistémica estándar.

Los pacientes con BOS 1 o BOS 2 eran elegibles si estaban libres de infección no tratada y estenosis de las vías respiratorias mediante broncoscopia con lavado broncoalveolar (BAL) realizada antes de la aleatorización y en la semana 24 y cuando estuviera clínicamente indicado.

La gradación del síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS) se aplicó de la siguiente manera: Basándose en las mediciones bimestrales del FEV<sub>1</sub>, se realizó una evaluación de BOS de forma continua. La definición de BO está de acuerdo con los criterios de BOS modificados de la publicación de Estenne *et al.* (Estenne M, *et al.* Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant*. 2002; 21(3): 297-310).

- 5 Se aplicaron las definiciones y los criterios siguientes:

BOS 0: FEV<sub>1</sub> > 90% del valor de referencia  
 BOS 0-p: FEV<sub>1</sub> 81% a 90% del valor de referencia  
 BOS 1: FEV<sub>1</sub> del 66% al 80% del valor de referencia  
 BOS 2: FEV<sub>1</sub> 51% al 65% del valor de referencia  
 10 BOS 3: FEV<sub>1</sub> 50% o menos del valor de referencia

Diseño del estudio:

21 pacientes con trasplante simple o doble de pulmón diagnosticados de BOS grado 1 o 2 se incorporaron en este ensayo clínico abierto, aleatorizado, de centro único, que evalúa la adición de L-CsA aerosolizada más inmunosupresión estándar para BOS 1 y BOS 2 (grados 1 - 2) en comparación con la inmunosupresión estándar sola (SOC).

15 Se programó un seguimiento de los pacientes durante 48 semanas (24 semanas con administración de L-CsA según se describe a continuación y 24 semanas de seguimiento sin administración en la rama de estudio). Los pacientes de la rama de SOC podrían pasar al grupo bajo medicación con L-CsA después de cumplir el criterio de valoración primario o en la rama de L-CsA si el criterio de valoración primario se producía durante las 24 semanas de seguimiento.

20 Los pacientes fueron asignados para recibir dos veces al día ya sea 5 mg/1,25 ml o 10 mg/2,5 ml de terapia de L-CsA, para pacientes con trasplante simple de pulmón (SLT) o pacientes con trasplante doble de pulmón (DLT) (rama de L-CsA), respectivamente, además de inmunosupresión sistémica de referencia o inmunosupresión sistémica de referencia sola (rama de SOC) durante 24 semanas, seguida de 24 semanas sin administración del fármaco de estudio (L-CsA).

25 Las formulaciones de L-CsA se usaron en forma de un liofilizado reconstituido en solución salina al 0,25% y se nebulizaron usando un nebulizador eFlow® (PARI, Alemania). Se colocó un filtro en la válvula de escape de la cámara de inhalación. Por otra parte, el nebulizador estaba diseñado de tal manera que solo se pudiera hacer funcionar cuando se introdujera en el nebulizador una tarjeta de acceso (tarjeta con chip eFlow®) en la que se comprobaban el tiempo y la duración de la inhalación.

30 Protocolo de tratamiento:

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente bien sea a la rama de L-CsA (tratamiento) o bien a la rama de SOC (sin tratamiento con CsA). Se administró L-CsA en 5 mg o 10 mg dos veces al día (para pacientes con trasplante simple o doble de pulmón, respectivamente), además de la inmunosupresión consistente en tacrolimus (0,06 mg/kg; niveles mínimos 8-12 ng/ml), micofenolato de mofetilo (1 g por vía oral dos veces al día) o sirolimus (2 mg por vía oral al día; nivel 7-12 ng/ml) y prednisona (20 mg/día), mientras que el grupo de SOC recibía solo la inmunosupresión estándar. Cuando se utilizaban, los niveles en sangre combinados de sirolimus y tacrolimus se mantenían entre 4-5 ng/ml. Se realizaron ajustes mediante la evaluación del médico responsable de los parámetros clínicos y los protocolos en el centro de estudio. La profilaxis de la infección incluía Valcyte, voriconazol y sulfametoxazol/trimetoprim. La inmunosupresión mejorada consistía en corticosteroides pulsados (metilprednisolona intravenosa en una dosis de 1 g por día durante 3 días o prednisona oral (100 mg disminuidos hasta 10 mg durante 14 días) o globulina antitimocítica (1,5 mg por kilogramo por día durante de 3 a 5 días). La progresión de BOS por FEV<sub>1</sub> se validó antes y después del tratamiento para enfermedades coincidentes, medida con al menos tres semanas de diferencia y verificada por dos coinvestigadores.

Criterios de valoración:

45 Los criterios de valoración primarios de la progresión de BOS eran:  
 1) ≥ 20 por ciento de disminución del FEV<sub>1</sub> desde la aleatorización;  
 2) muerte o  
 3) Retrasplante.

Los criterios de valoración secundarios incluían cambios en la función pulmonar, tolerancia a los aerosoles, farmacocinética, cambios de citocinas y toxicidad del fármaco. Los datos de laboratorio normales se recopilaron a intervalos de 30 días. Las citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ ) se midieron antes de la aleatorización y al final del período de tratamiento a partir de líquido de BAL mediante ensayos múltiples (BioRad®) usando un lector Luminex 100 y se analizaron usando el software de BioRad.

#### 5 Análisis estadístico:

El criterio de valoración primario combinado de progresión de BOS y supervivencia global de pacientes se comparó mediante el método de Kaplan y Meier y la prueba de rango logarítmico. El tipo de trasplante como factor que afecta a la supervivencia se valoró mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Los datos se presentan con 10 relaciones de riesgo (HR) e intervalos de confianza del 95% (CI 95%). Para los análisis de la función pulmonar, se utilizaron modelos estadísticos multivariables lineales de efectos mixtos (PROC MIXED, SAS versión 9.1.3; SAS Institute, Cary, NC) (Laird NM, Ware JH. Random-effects models for longitudinal data; Biometric 1982; 38:963-974). El modelo mixto analizaba valores dentro de grupos y entre grupos antes y después de la aleatorización ajustando con 15 respecto a los cambios que podrían influir potencialmente en la función posterior a la aleatorización. Los valores de citocinas se compararon mediante un ANOVA bidireccional. Se uso una estadística de modelo mixto para analizar los valores de laboratorio y los niveles de fármaco. Todos los resultados, incluidos los casos cruzados, se analizaron como intención de tratar. Se analizaron un total de 242 pruebas de la función pulmonar, 42 muestras de lavado broncoalveolar (BAL) para citocinas y 603 muestras de sangre.

#### Resultados

##### 20 Características de los pacientes:

Se aleatorizaron 11 pacientes a la rama de L-CsA y 10 a la rama de SOC (véase la Fig. 1). Las características de referencia y el abordaje clínico en los dos grupos eran similares. La distribución de las características demográficas de referencia no difería apreciablemente entre grupos. La duración media del tratamiento con L-CsA era  $167,5 \pm 12,5$  25 días. Ningún evento adverso requería la retirada del estudio debido a L-CsA y ningún paciente se perdió durante el seguimiento.

Dos casos que cumplían el criterio de valoración primario en el grupo de SOC recibían terapia cruzada con L-CsA y un paciente aleatorizado a L-CsA se reiniciaba con L-CsA (disminución de FEV<sub>1</sub> > 20%) después del intervalo inicial de administración del fármaco de 24 semanas. Un paciente fue retirado del estudio después del intervalo inicial de 24 semanas de L-CsA ya que se requirió el cese de la inmunosupresión sistémica debido a cánceres de piel recurrentes.

##### 30 Estabilización de la bronquiolitis obliterante:

La probabilidad de supervivencia libre de eventos se analizó mediante análisis global de supervivencia de Kaplan-Meier, es decir, sin estratificación por pacientes con trasplante simple y doble de pulmón, así como con estratificación 35 por trasplante de pulmón simple o doble (en el presente documento también denominados "SLT" o "DLT", respectivamente). Se censuró a los pacientes que terminaban su participación en el ensayo en cualquier momento y por cualquier motivo sin experimentar un evento de criterio de valoración.

Para realizar los análisis, se definieron un conjunto de análisis completo (FAS) y un conjunto de análisis por protocolo (PPS). El FAS incluía a todos los pacientes que recibían al menos una dosis del tratamiento en investigación. El PPS incluía a todos los pacientes del FAS sin ningún quebrantamiento importante del protocolo que se considerara que pusiera en peligro los aspectos científicos y la interpretación de los resultados del estudio (p. ej., inclusiones incorrectas, adhesión inferior al 75%, medicamentos concomitantes prohibidos).

40 Se observó una estabilización del BOS según el criterio de valoración primario del estudio para el grupo tratado con L-CsA en comparación con el grupo de SOC y en receptores dobles y simples de pulmón analizados de forma distinta: En 9 de los 11 pacientes tratados con L-CsA y SOC la probabilidad de supervivencia libre de eventos era 82% frente a 50% para 5 de los 10 pacientes tratados con SOC solo. (HR (relación de riesgo): 3,19; CI (intervalo de confianza) 45 del 95%: 0,62 -16,50; p=0,14; véase la Fig. 2).

Para los pacientes con trasplante doble de pulmón, la probabilidad de supervivencia libre de eventos era 83% para el grupo tratado con L-CsA frente a 50% para el grupo bajo tratamiento con SOC solo. Por otra parte, para los pacientes con trasplante doble de pulmón, la relación de riesgo (HR) era 3,43 con un CI 95% de 0,31 - 37,95; p=0,29, lo que significa un riesgo 3,43 veces mayor de experimentar progresión de BOS, necesidad de un retrasplante o muerte para el grupo de pacientes con trasplante doble de pulmón y/o tratamiento con SOC solo en comparación con los pacientes con trasplante doble de pulmón bajo tratamiento con L-CsA. (véase la Fig. 3)

50 Para los pacientes con trasplante simple de pulmón, la probabilidad de supervivencia libre de eventos era 80% para el grupo tratado con L-CsA frente a 50% para el grupo bajo tratamiento con SOC solo. Por otra parte, para los pacientes con trasplante simple de pulmón, la relación de riesgo (HR) era 2,78 con un CI 95% de 0,29-26,98; p=0,36, lo que significa solo un riesgo de 2,78 veces mayor de experimentar progresión de BOS, necesidad de un retrasplante o muerte para el grupo de pacientes con trasplante simple de pulmón bajo tratamiento con SOC solo en comparación

con los pacientes con trasplante simple de pulmón bajo tratamiento con L-CsA (véase la Fig. 4).

De los dos casos que experimentaban un evento primario en el grupo de L-CsA, uno respondía al reinicio de L-CsA (basándose en los criterios del criterio de valoración primario) y el otro se retrasplantaba; de los 5 eventos primarios en el grupo de SOC, 2 se retrasplantaron, 2 requerían ventilación mecánica y 1 de los 2 casos que se cruzaba con SOC respondía a L-CsA.

Como se puede observar a partir de Kaplan-Meier de las Figs. 2 a 4, el efecto de la L-CsA administrada a los pacientes con trasplante doble de pulmón es significativamente más alto que para los pacientes con trasplante simple cuando se analiza durante el período completo de tratamiento y observación de 48 semanas. La relación de riesgo (HR) como una medición de la probabilidad de supervivencia de 1:2,78 (L-CsA:SOC) para pacientes con trasplante simple de pulmón es significativamente menos favorable que para pacientes con trasplante doble de pulmón con una relación de 1:3,43 (L-CsA: SOC).

La probabilidad de supervivencia global a los 5 años después de la aleatorización demostraba una mejora notable para los pacientes con trasplante simple o doble de pulmón tratados con L-CsA: 5 pacientes de los 11 participantes tratados con L-CsA (45%) estaban vivos a los 5 años de seguimiento en comparación con 0 de los inicialmente 10 pacientes tratados con SOC solo. La mediana de supervivencia del grupo de pacientes tratados con L-CsA era 4,1 frente a 2,9 años para el grupo de pacientes tratados con SOC solo ( $p=0,03$ ; véase la Fig. 5). La causa de la muerte era el rechazo crónico del aloinjerto, con excepción de dos casos, uno que murió por cáncer de piel diseminado (L-CsA) y otro por insuficiencia renal (SOC).

#### Cambios en la función pulmonar

Como medición de la estabilización o progresión de BOS en pacientes con trasplante simple y doble de pulmón que están diagnosticados de BOS en la rama de L-CsA y la rama de SOC, se han observado los cambios en los valores de FEV<sub>1</sub> (volumen espirado forzado después del primer segundo de espiración forzada) durante el período de estudio de 48 semanas.

Como se muestra en la Fig. 6, el análisis del desarrollo global del FEV<sub>1</sub> para pacientes con trasplante simple y doble de pulmón después del ajuste de los datos medidos para antes de la aleatorización y después de la aleatorización en un modelo mixto de pendiente aleatoria da un resultado claro: En la rama de pacientes tratados con L-CsA (11 pacientes) se observó una ligera disminución de los valores absolutos medios del FEV<sub>1</sub> desde aprox. 1,75 l en el momento de la aleatorización hasta 1,70 l al final del período de 48 semanas, por lo que para el grupo de pacientes tratados con SOC (10 pacientes; un paciente no tenía mediciones de PFT posteriores a la aleatorización debido a la necesidad de ventilación mecánica; este paciente se incluía en los cálculos de la pendiente del FEV<sub>1</sub>: Se asignó un valor de FEV<sub>1</sub> de 0 en el momento en que el paciente pasaba a ventilación mecánica; este paciente no tenía mediciones de PFT (pruebas de función pulmonar) posteriores a la aleatorización); se observó una disminución constante y significativa de los valores del FEV<sub>1</sub> desde aprox. 1,75 l hasta aprox. 1,15 l. Cabe señalar que, en este análisis global de pacientes con trasplante simple y doble de pulmón, el cambio mensual en el FEV<sub>1</sub> ( $\Delta$ FEV<sub>1</sub>/mes) era -0,007 con un CI del 95% de -0,033 a 0,018 para el grupo de pacientes tratados con L-CsA frente a -0,054 con un CI del 95% de -0,100 a -0,006 ( $p=0,10$ ).

Como se muestra en la Fig. 7, el desarrollo de los valores absolutos de FEV<sub>1</sub> durante el período de estudio de 48 semanas para pacientes con trasplante doble de pulmón solo en la rama tratada con L-CsA (gráfico superior; "L-CsA") y para la rama tratada con SOC (gráfico inferior; "SOC") da un resultado aún más significativo: En la rama de pacientes tratados con L-CsA (6 pacientes), los valores absolutos medios de FEV<sub>1</sub> se mantuvieron aprox. constantes en 1,8 l durante el período de 48 semanas. En contraste con esto, para el grupo de pacientes con trasplante doble de pulmón en la rama de SOC (4 pacientes), los valores absolutos medios de FEV<sub>1</sub> disminuyeron notablemente desde aprox. 1,8 l hasta aprox. 1,1 l durante el mismo período. Por consiguiente, se debe tener en cuenta que el cambio mensual en el FEV<sub>1</sub> ( $\Delta$ FEV<sub>1</sub>/mes) para los pacientes con trasplante doble de pulmón era 0,000 con un CI del 95% de -0,049 a 0,049 para la rama tratada con L-CsA y -0,061 con un CI del 95% de -0,096 a -0,026 ( $p=0,07$ ) para la rama tratada con SOC.

Como se muestra en la Fig. 8, el desarrollo de los valores absolutos de FEV<sub>1</sub> durante el período de estudio de 48 semanas para pacientes con trasplante simple de pulmón solo en la rama tratada con L-CsA (gráfico superior; "L-CsA") y para la rama tratada con SOC (gráfico inferior; "SOC") muestra una tendencia similar: En la rama de pacientes tratados con L-CsA (5 pacientes) se observó una disminución de los valores absolutos medios de FEV<sub>1</sub> de aprox. 1,75 l inmediatamente después de la aleatorización hasta aprox. 1,4 l en la semana 48 después de la aleatorización. Para el grupo de pacientes con trasplante simple de pulmón en la rama de SOC (6 pacientes; un paciente no tenía mediciones de PFT posteriores a la aleatorización debido a la necesidad de ventilación mecánica; el paciente se incluía en los cálculos de la pendiente del FEV<sub>1</sub>: Se asignó un valor de FEV<sub>1</sub> de 0 en el momento en que el paciente pasaba a ventilación mecánica; este paciente no tenía mediciones de PFT (pruebas de función pulmonar) posteriores a la aleatorización), los valores medios de FEV<sub>1</sub> disminuyeron notablemente desde aprox. 1,75 l hasta aprox. 1,05 l durante el mismo período (debido al método de cálculo, el gráfico para la rama tratada con SOC finaliza en el mes 1). Por consiguiente, el cambio mensual en el FEV<sub>1</sub> ( $\Delta$ FEV<sub>1</sub>/mes) para los pacientes con trasplante doble de pulmón era -0,029 con un CI del 95% de -0,019 a 0,001 para la rama tratada con L-CsA y -0,600 con un CI del 95% de -2,074 a 0,872 ( $p=0,37$ ) para la rama tratada con SOC.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición que comprende ciclosporina A liposómica (L-CsA) para uso en la prevención del síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS) en un paciente con trasplante doble de pulmón, o para el tratamiento de BOS o para la prevención o retraso de la progresión de BOS en un paciente con trasplante doble de pulmón que está diagnosticado de BOS,
- 5 donde la composición se administra a dicho paciente mediante la inhalación de dicha composición en forma aerosolizada que comprende una dosis terapéuticamente eficaz de ciclosporina A,
- donde la composición es una composición líquida que comprende un vehículo líquido acuoso, y
- donde el paciente con trasplante doble de pulmón se cotrata con terapia inmunosupresora estándar.
- 10 2. La composición para uso según la reivindicación 1, donde el paciente con trasplante doble de pulmón está diagnosticado de BOS 1 o BOS 2.
- 15 3. La composición para uso según la reivindicación 1 o 2, donde el vehículo líquido acuoso consiste esencialmente en solución salina, preferiblemente en solución salina con una concentración de 0,25%.
4. La composición para uso según cualquier reivindicación precedente, donde la composición líquida tiene una concentración de CsA en el intervalo de 0,5 a 10 mg/ml.
- 15 5. La composición para uso según cualquier reivindicación precedente, donde la composición líquida se prepara mediante la reconstitución de ciclosporina A liposómica en forma liofilizada.
6. La composición para uso según cualquier reivindicación precedente, donde la ciclosporina A se administra en una dosis diaria eficaz en el intervalo de 5 a 30 mg.
- 20 7. La composición para uso según cualquier reivindicación precedente, donde la ciclosporina A se administra en una dosis diaria eficaz de 20 mg.
8. La composición para uso según cualquier reivindicación precedente, donde la composición se administra a dicho paciente dos veces al día.
- 25 9. La composición para uso según cualquier reivindicación precedente, donde la composición se administra durante un período de al menos 24 semanas.
10. La composición para uso según cualquier reivindicación precedente, donde la terapia inmunosupresora estándar comprende la administración de uno o más ingredientes activos seleccionados del grupo que consiste en tacrolimus o ciclosporina; micofenolato de mofetilo o sirolimus; y corticosteroides.
- 30 11. La composición para uso según cualquier reivindicación precedente, donde la formulación se aerosoliza con un nebulizador electrónico de membrana vibratoria.
12. La composición para uso según cualquier reivindicación precedente, donde la progresión de BOS del paciente con trasplante doble de pulmón que está diagnosticado de BOS se previene o reduce hasta un nivel de hasta 20% de disminución del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV<sub>1</sub>) de dicho paciente en comparación con el valor de FEV<sub>1</sub> al inicio del tratamiento.
- 35 13. La composición para uso según cualquier reivindicación precedente, donde la probabilidad de supervivencia libre de eventos del paciente con trasplante doble de pulmón que está diagnosticado de BOS es al menos 60% después de al menos 48 semanas desde el inicio del tratamiento, donde el evento se selecciona de una disminución del FEV<sub>1</sub> de al menos 20%, la necesidad de retrasplante y/o la muerte.
- 40 14. La composición para uso según cualquier reivindicación precedente, donde el cambio mensual medio en el FEV<sub>1</sub> ( $\Delta$ FEV<sub>1</sub>/mes) del paciente con trasplante doble de pulmón que está diagnosticado de BOS permanece sustancialmente constante o tiene un valor en el intervalo desde alrededor de 0 hasta alrededor de 0,04 l/mes.
- 45 15. La composición para uso según cualquier reivindicación precedente, donde el riesgo de experimentar un evento seleccionado entre una disminución en el FEV<sub>1</sub> de al menos 20%, la necesidad de retrasplante y/o la muerte en un período de al menos 48 semanas desde el inicio del tratamiento para el paciente con trasplante doble de pulmón tratado con la composición de la presente invención en forma aerosolizada que comprende CsA se reduce en al menos 30% (abs.), preferiblemente en al menos 35% (abs.) en comparación con el riesgo de experimentar un evento correspondiente bajo tratamiento con terapia inmunosupresora estándar (SOC) sola.
- 50 16. La composición para uso según cualquier reivindicación precedente, donde el cambio absoluto en el FEV<sub>1</sub> ( $\Delta$ FEV<sub>1</sub>/abs.) entre el valor de referencia (inicio del tratamiento) y el final del período de tratamiento del paciente con trasplante doble de pulmón que está diagnosticado de BOS no es mayor de 350 ml.

17. La composición para uso según cualquier reivindicación precedente, donde la pérdida relativa en el FEV<sub>1</sub> ( $\Delta\text{FEV}_1/\text{rel.}$ ) del paciente con trasplante doble de pulmón que está diagnosticado de BOS en relación con la pérdida de FEV<sub>1</sub> en un paciente tratado con terapia inmunosupresora estándar (SOC) sola es al menos 200 ml.
- 5    18. La composición para uso según cualquier reivindicación precedente, donde el paciente con trasplante doble de pulmón no ha sido diagnosticado de estenosis de las vías respiratorias antes del inicio del tratamiento, y preferiblemente en la semana 24 después del inicio del tratamiento, según se valora por broncoscopia con lavado broncoalveolar (BAL).
- 10    19. La composición para uso según cualquier reivindicación precedente, donde el paciente con trasplante doble de pulmón que está diagnosticado de BOS no ha sido diagnosticado de una infección no tratada antes de la aleatorización, y preferiblemente en la semana 24 después del inicio del tratamiento.
20. La composición para uso según cualquier reivindicación precedente, donde la concentración máxima en sangre de CsA en el paciente con trasplante doble de pulmón que está diagnosticado de BOS y que se trata con la composición líquida que comprende CsA es hasta 100 ng/ml, preferiblemente hasta 60 ng/ml.

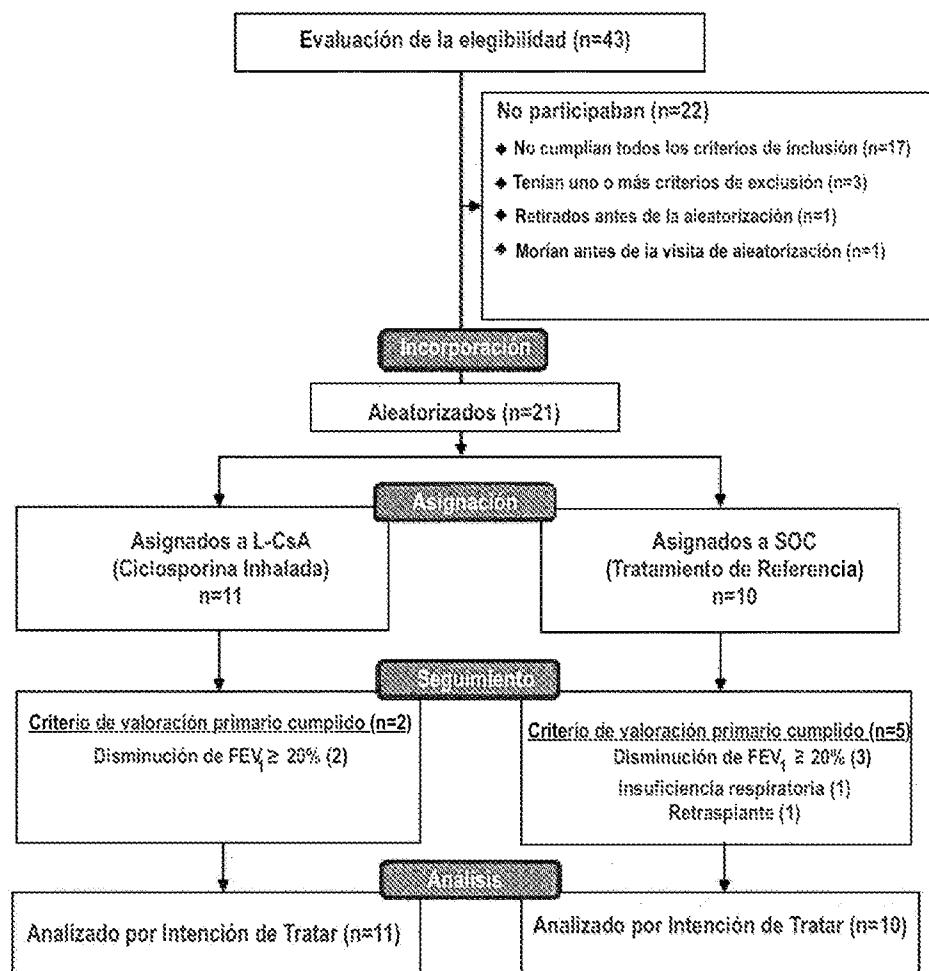


Fig. 1

Gráfico de Kaplan-Meier: Probabilidad de Supervivencia Libre de Eventos  
(Evento = progresión de BOS, retrasplante o muerte)

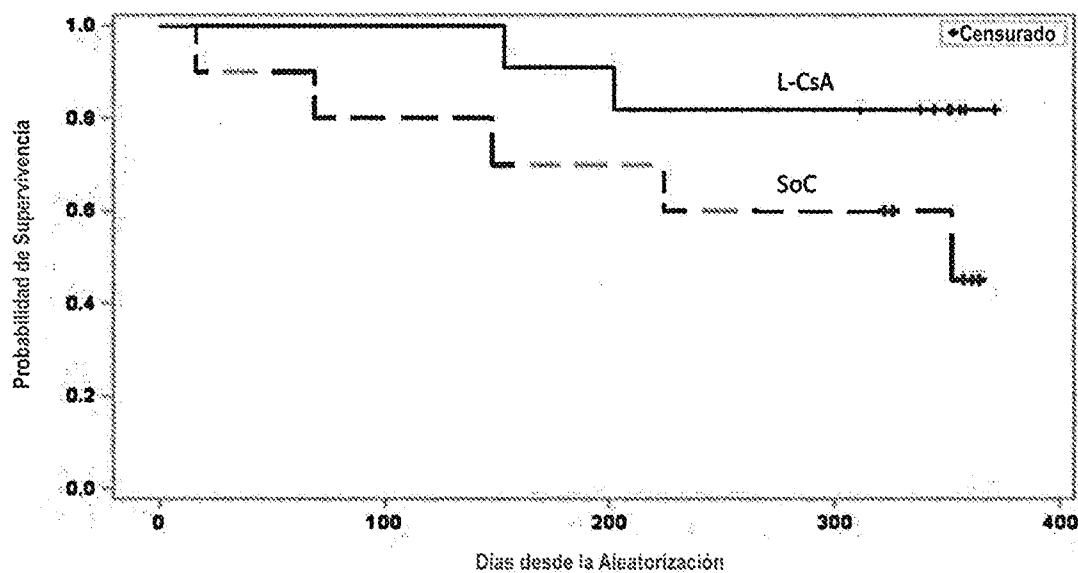


Fig. 2

Gráfico de Kaplan-Meier de Trasplantes Dobles:  
Supervivencia Libre de Eventos (Evento = progresión de BOS, retrasplante o muerte)

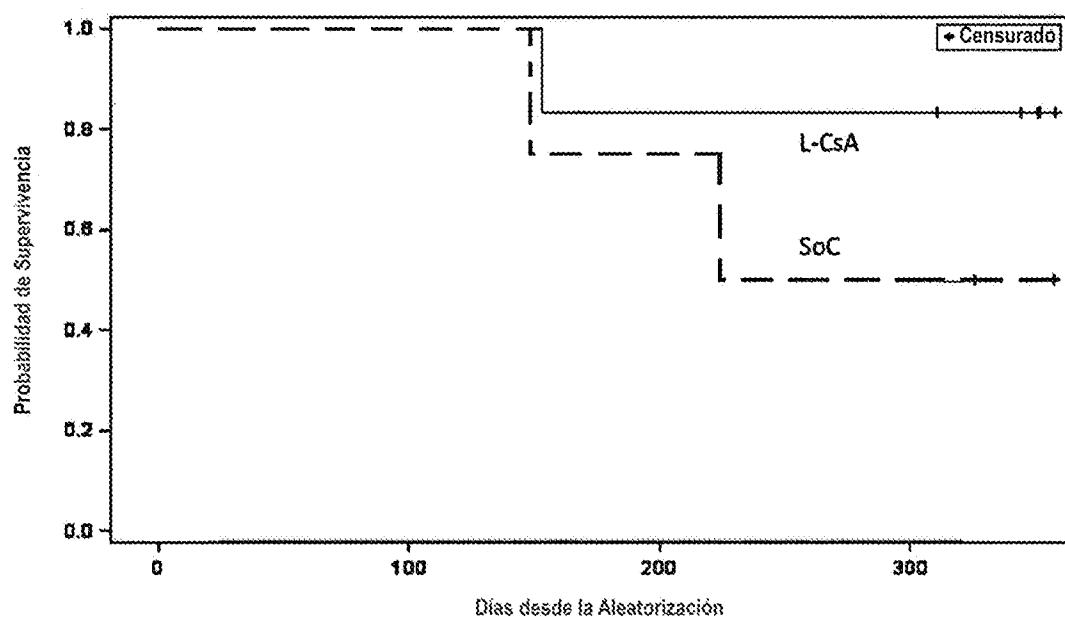


Fig. 3

Gráfico de Kaplan-Meier de Trasplantes Simples: Supervivencia Libre de Eventos  
(Evento = progresión de BOS, retrasplante o muerte)

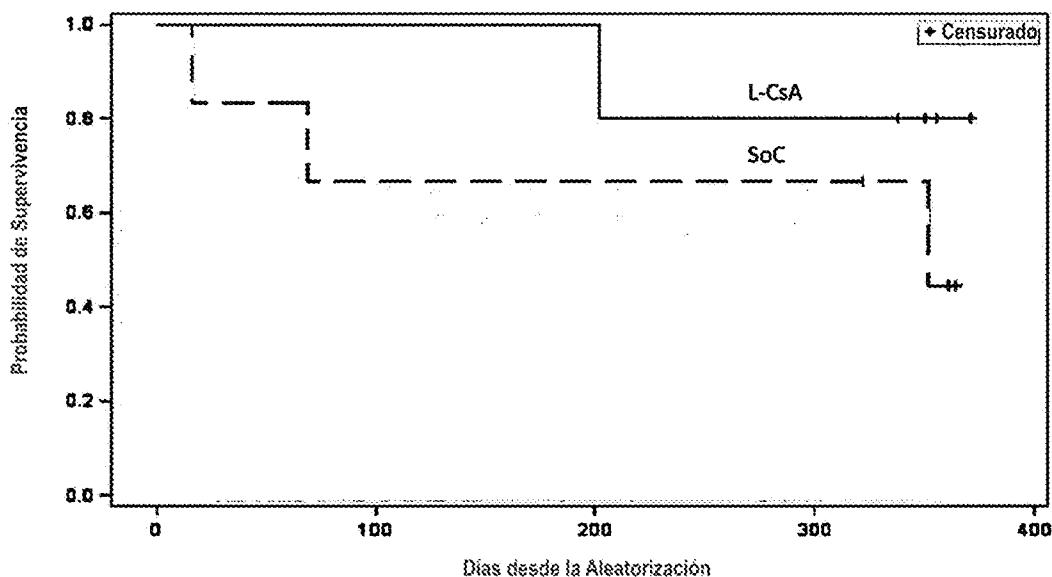


Fig. 4

Gráfico de Kaplan-Meier: Supervivencia después de la Aleatorización (L-CsA frente a SOC)  
Estimaciones de Supervivencia del Límite del Producto

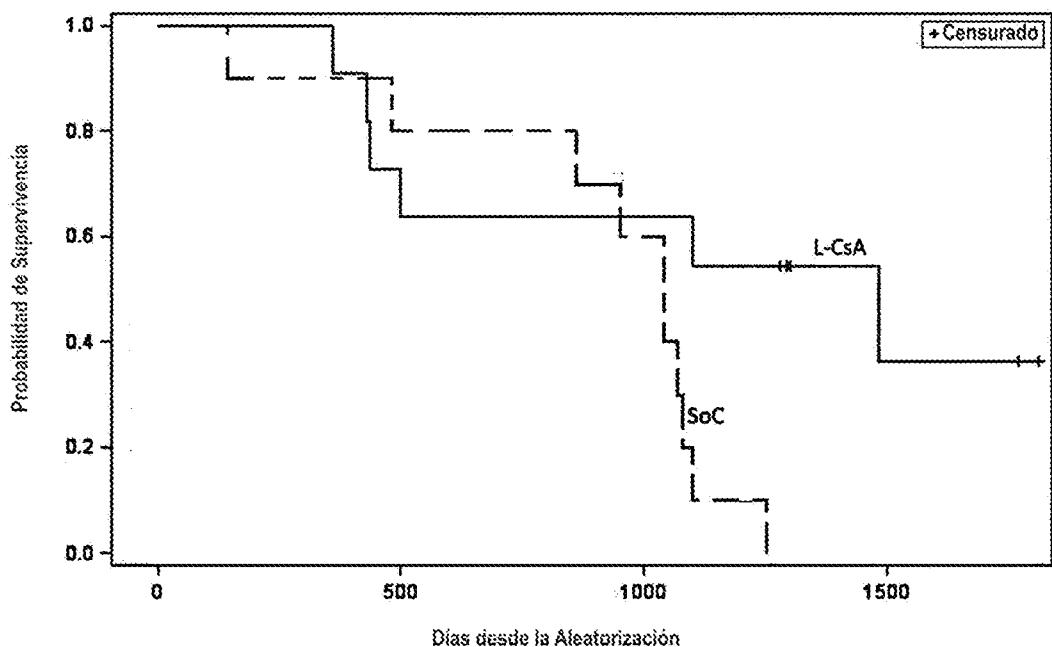


Fig. 5

Tendencias de FEV<sub>1</sub> globales por grupo de tratamiento, ajustando para tendencias de FEV<sub>1</sub> previas a la aleatorización

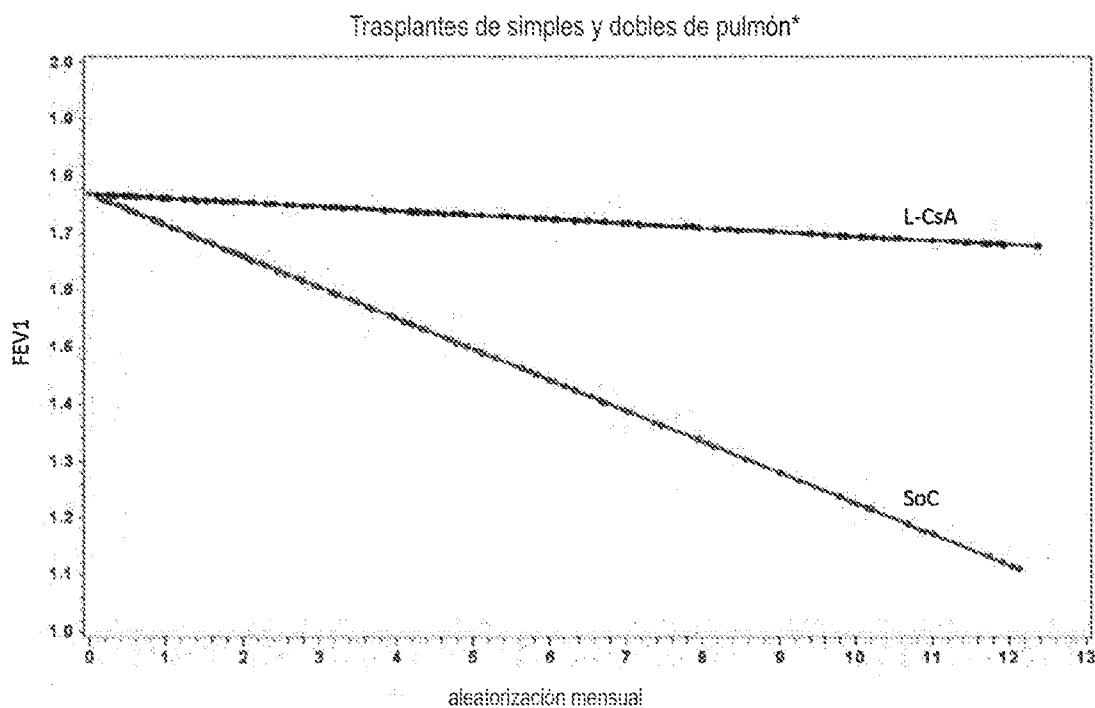


Fig. 6

\*Para un paciente de SOC, se atribuyó un FEV<sub>1</sub> de 0 en el momento en el que el paciente pasaba a ventilación mecánica; este paciente no tenía medidas de PFT posteriores a la aleatorización

Tendencias de FEV<sub>1</sub> globales por grupo de tratamiento, ajustando para tendencias de FEV<sub>1</sub> previas a la aleatorización

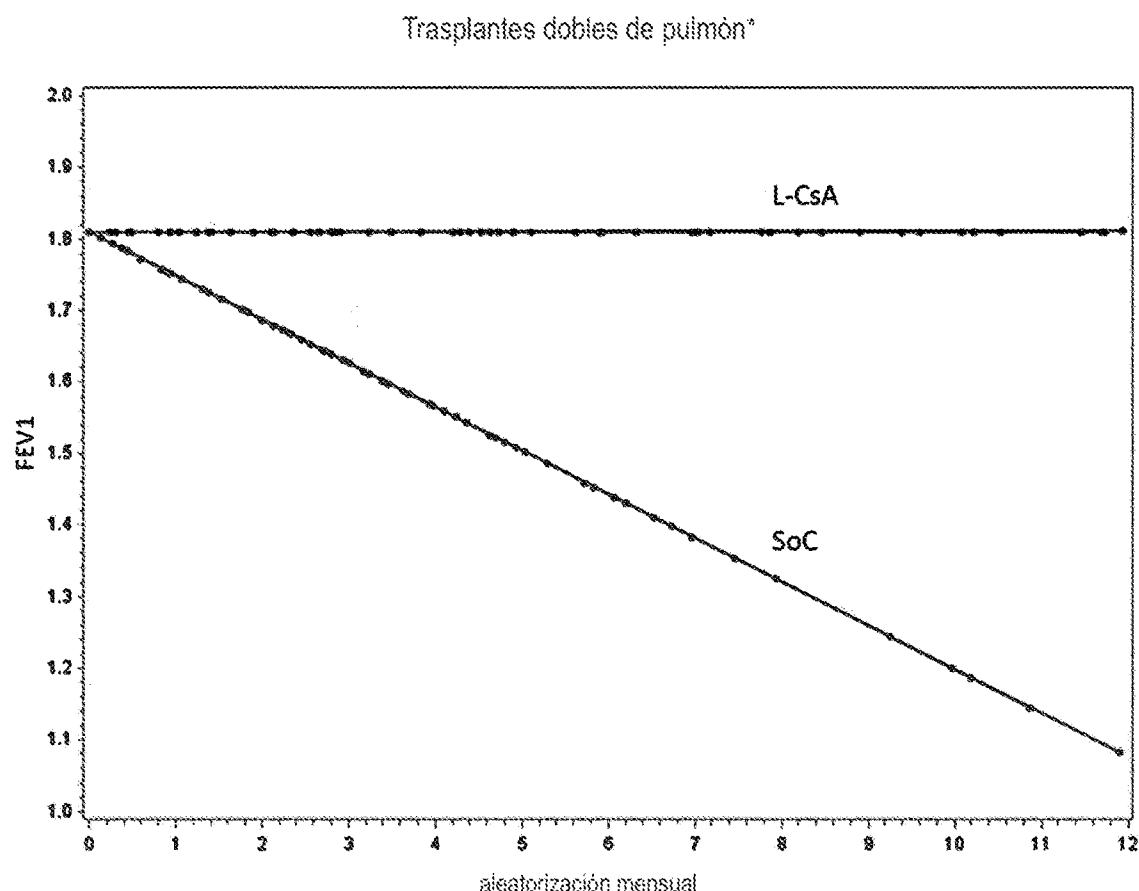


Fig. 7

Trasplantes dobles de pulmón\*

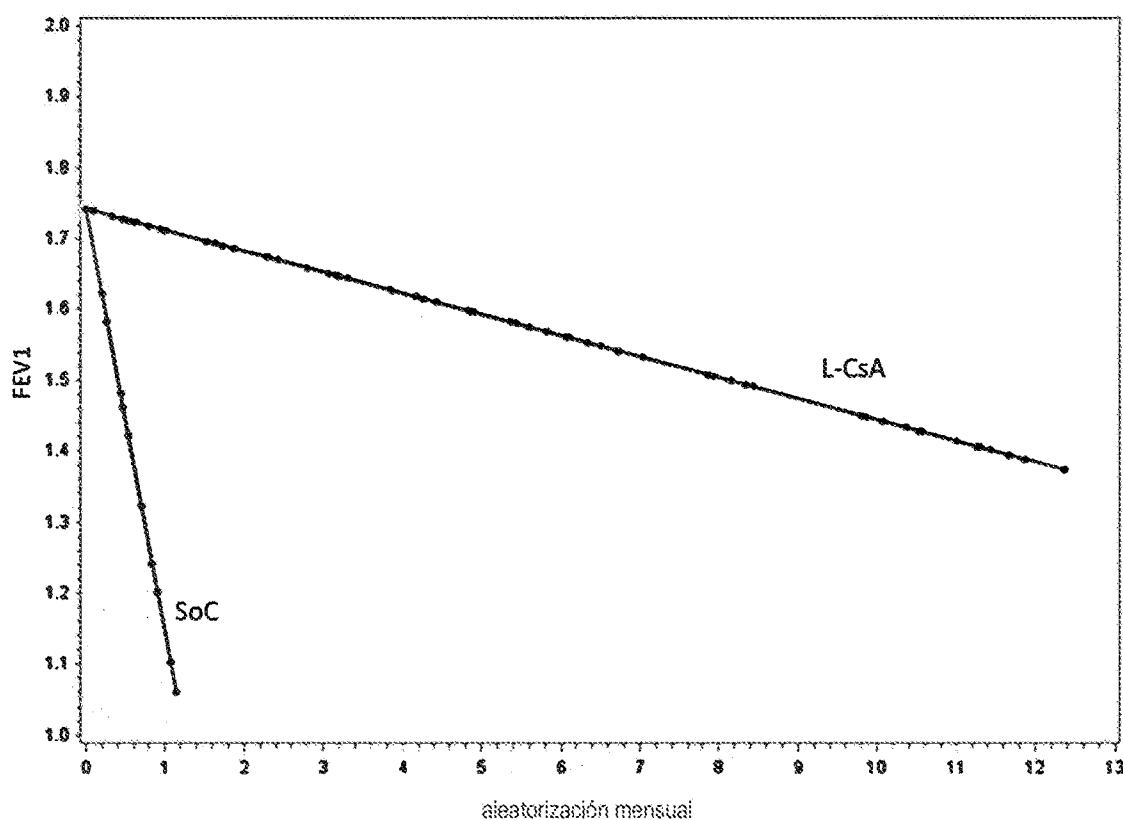


Fig. 8

\*Para un paciente de SOC, se atribuyó un FEV<sub>1</sub> de 0 en el momento en el que el paciente pasaba a ventilación mecánica; este paciente no tenía medidas de PFT posteriores a la aleatorización