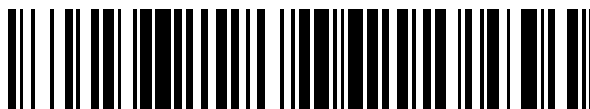


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 775 606**

51 Int. Cl.:

A61K 31/138 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.05.2015** **PCT/EP2015/061765**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.12.2015** **WO15181262**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2015** **E 15726106 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2019** **EP 3148521**

54 Título: **Furoato de fluticasona en el tratamiento de la EPOC**

30 Prioridad:

28.05.2014 US 201462003764 P

29.05.2014 US 201462004304 P

27.08.2014 US 201462042506 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.07.2020

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY
DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)
980 Great West Road, Brentford
Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**BARNES, NEIL CHRISTOPHER y
PASCOE, STEVEN JOHN**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 775 606 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

Furoato de fluticasona en el tratamiento de la EPOC

Campo técnico de la invención

- 5 La presente invención se refiere a productos farmacéuticos que comprenden furoato de fluticasona para su uso en el tratamiento de pacientes con EPOC que poseen un recuento de eosinófilos en sangre de ≥ 150 células/ μ l. Se divulgan procedimientos adicionales para tratar a un paciente con EPOC, procedimiento que incluye identificar a un paciente que responderá al tratamiento y administrar un producto farmacéutico de la presente invención que comprende furoato de fluticasona a dicho paciente.

Antecedentes de la invención

- 10 La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, se caracteriza por la limitación persistente del flujo de aire que generalmente es progresiva y se asocia con una respuesta inflamatoria crónica aumentada en las vías respiratorias a partículas o gases nocivos. Los síntomas de la EPOC incluyen disnea, tos crónica o la producción de esputo y generalmente se requiere un análisis de espirometría para confirmar el diagnóstico. Un postbroncodilatador FEV_i/FVC $< 0,70$ confirma la presencia de limitación
15 del flujo de aire y, de este modo, EPOC. Se han identificado una serie de factores que influyen en el desarrollo y la progresión de la EPOC, el más estudiado es fumar cigarrillos de tabaco. Otros factores incluyen, por ejemplo, infección, genética y exposición a partículas, como polvos ocupacionales, agentes químicos y contaminación por combustibles para calefacción.

- 20 La EPOC puede ser leve a muy grave y la evaluación de la enfermedad es necesaria para la administración de la medicación adecuada para controlar y/o aliviar los síntomas. Una evaluación de los síntomas de un paciente puede incluir, por ejemplo, la Prueba de Evaluación de la EPOC (CAT), el Cuestionario de Control de la EPOC (CCQ), la prueba del Cuestionario Respiratorio de San Jorge (SGRQ), el análisis del Volumen Espiratorio Forzado (FEV_i) y una evaluación de su riesgo de exacerbación.

- 25 Existen una serie de medicamentos disponibles para el tratamiento de la EPOC, que se utilizan principalmente para reducir los síntomas y la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones, y pueden incluir broncodilatadores, como los agonistas beta₂ y anticolinérgicos, corticosteroides (oral e inhalado), inhibidores de PDE-4, metilxantinas y combinaciones de algunos de los anteriores. Los medicamentos broncodilatadores son vitales para el manejo de los síntomas en la EPOC y la elección entre la monoterapia con un agonista beta₂, anticolinérgico o teofilina, o la terapia combinada depende de qué tan efectivo sea el medicamento para controlar los síntomas de un paciente.

- 30 De acuerdo con la estrategia de la Iniciativa Global 2014 para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD), para un paciente con pocos o más síntomas significativos pero un bajo riesgo de exacerbaciones, los broncodilatadores son la terapia inicial recomendada (de acción corta si el paciente tiene pocos síntomas y de acción prolongada si el paciente tiene síntomas más pronunciados). Para los pacientes con EPOC con un alto riesgo de exacerbaciones, se recomiendan los corticosteroides inhalados en combinación con un agonista beta₂ o
35 anticolinérgico.

El documento WO2011/067212/US 2012-309725 describe la combinación del antagonista muscarínico bromuro de umeclidinio con el trifenatato de vilanterol agonista beta₂, que recientemente ha sido aprobado en los Estados Unidos. Para el tratamiento de la EPOC. El documento WO2011/067212 describe además la terapia de combinación triple de bromuro de umeclidinio, trifenatato de vilanterol y furoato de fluticasona para su uso en el tratamiento de la EPOC.

- 40 También hay interés en la medicina personalizada en la EPOC a través de la identificación de biomarcadores que se pueden usar para seleccionar una población particular de pacientes con EPOC que obtendrán los mayores beneficios de un tratamiento farmacológico. Por ejemplo, los estudios han demostrado que los pacientes con EPOC con diferentes niveles de eosinófilos en el esputo y la sangre inducidos pueden responder de manera diferente a ciertos corticosteroides (Brightling et al, Lancet 2000; 356: 1480-85; Pizzichini et al, Am J Respir Crit Care Med, Vol 158. Pp-
45 1511-1517, 1998; Kitaguchi et al, International Journal of EPOC 2012: 7, 283- 289). Se observaron mejoras mayores en pacientes con recuentos de eosinófilos más altos en comparación con pacientes con recuentos más bajos.

Los estudios han investigado más a fondo si los recuentos de eosinófilos en el esputo y la sangre se pueden usar para dirigir el tratamiento con corticosteroides de las exacerbaciones en la EPOC (Bafadhel et al, Am J Respir Crit care Med, Vol 186, Iss.1, pp 48-55, 1 de julio de 2012; Siva et al, Eur Respir J 2007; 29: 906-913).

- 50 A pesar de la investigación que se ha realizado en esta área hasta la fecha, existe la necesidad de más terapias mejoradas para su uso en el tratamiento de pacientes con EPOC con un cierto nivel de eosinófilos en los pulmones.

- Además, los estudios realizados hasta la fecha que han investigado el beneficio del tratamiento con corticosteroides en pacientes con EPOC con recuentos altos y bajos de eosinófilos han evaluado los efectos a corto plazo, como la mejora del FEV_i o la reducción de la frecuencia de las exacerbaciones. Ningún estudio parece investigar o discutir si
55 la terapia con corticosteroides puede tener un impacto en la disminución de la función pulmonar, el sello distintivo de

la enfermedad, en una subpoblación de pacientes con EPOC con un cierto recuento de eosinófilos. De hecho, la estrategia GOLD establece que, para los pacientes con EPOC en general, los medicamentos recetados se usan para reducir los síntomas, reducir la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones, y mejorar el estado de salud y la tolerancia al ejercicio, pero que ninguno de los tratamientos existentes se ha demostrado de manera concluyente en estudios clínicos para modificar la disminución a largo plazo de la función pulmonar que es característica de la enfermedad.

De este modo, existe una necesidad adicional de terapias para su uso en el tratamiento de la EPOC en miembros individuales de la subpoblación de pacientes con EPOC, en el que esas terapias pueden reducir la tasa de disminución de la función pulmonar.

Sumario de la invención

La invención está definida por las reivindicaciones. Cualquier tema que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona solo con fines informativos. Cualquier referencia en la descripción a los procedimientos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia. La presente invención se refiere a productos farmacéuticos que comprenden furoato de fluticasona para su uso en el tratamiento de pacientes con EPOC que, mediante análisis, se ha identificado que poseen un recuento sanguíneo de eosinófilos de ≥ 150 células/ μ l, y en el que el producto farmacéutico reduce la tasa de disminución de la función pulmonar en el paciente.

En una realización, la presente invención se dirige a un producto farmacéutico que comprende furoato de fluticasona para su uso en el tratamiento de la EPOC en un paciente, en el que el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre de ≥ 150 células/ μ l, en el que el producto farmacéutico reduce la tasa de disminución de la función pulmonar en un paciente con EPOC.

La presente invención se dirige además a un producto farmacéutico que comprende furoato de fluticasona para su uso en un procedimiento de tratamiento de un paciente con EPOC, cuyo procedimiento incluye identificar a un paciente que responderá al tratamiento y administrar un producto farmacéutico de la presente invención que comprende furoato de fluticasona a dicho paciente según las reivindicaciones adjuntas.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

Como se usa en la presente memoria, el término "**furoato de fluticasona**" se refiere a S-fluorometil éster del ácido 6α , 9α -difluoro- 17α -(2-furanilcarbonyloxi)- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno- 17β -carbotioico, un corticosteroide inhalado que se ha demostrado en estudios clínicos que es bien tolerado y apropiado para la administración una vez al día en el tratamiento del asma y la EPOC. El furoato de fluticasona en combinación con el trifenatato de vilanterol se aprobó recientemente para el tratamiento de la EPOC una vez al día en los Estados Unidos y el asma y la EPOC en Europa. El furoato de fluticasona se describe en el documento WO02/12265/US 7,101,866. El furoato de fluticasona puede abreviarse como "FF".

Como se usa en la presente memoria, el término "**función pulmonar**" se refiere al volumen espiratorio forzado de un paciente con EPOC en 1 segundo (FEV₁). FEV₁ es el volumen de aire exhalado durante el primer segundo de espiración forzada máxima a partir de una posición de inspiración completa. La función pulmonar en personas sanas disminuye como resultado del proceso natural de envejecimiento. En pacientes con EPOC, la función pulmonar disminuye a un ritmo acelerado. La disminución de la función pulmonar puede medirse en términos de mililitros por año (ml/año). Los productos farmacéuticos de la presente invención que comprenden furoato de fluticasona están destinados a reducir la tasa de disminución de la función pulmonar en un paciente con EPOC, en comparación con el mismo producto sin furoato de fluticasona. El uso de la frase "reduce la tasa de disminución de la función pulmonar" en la presente memoria en relación con un producto farmacéutico de la presente invención que comprende furoato de fluticasona, se refiere a ese producto que da como resultado una disminución menor en el FEV₁ durante un período definido, por ejemplo 1 año, que el mismo producto excluyendo furoato de fluticasona (esto es, el componente de corticosteroides inhalados). Por ejemplo, si la administración de un producto farmacéutico que consiste en furoato de fluticasona resultó en una disminución del FEV₁ de 20 ml/año y la administración de placebo resultó en una disminución del FEV₁ de 45 ml/año, el producto farmacéutico que comprende el corticosteroide inhalado (furoato de fluticasona) habrá reducido la tasa de disminución en 25 ml/año. En otro ejemplo, si la administración de un producto farmacéutico que comprende furoato de fluticasona y bromuro de umeclidinio dio como resultado una disminución del FEV₁ de 30 ml/año y la administración de un producto farmacéutico que consiste en bromuro de umeclidinio (esto es, el mismo producto farmacéutico pero sin el componente de corticosteroides) dio como resultado una disminución del FEV₁ de 65 ml/año, el producto farmacéutico que comprende el corticosteroide inhalado (furoato de fluticasona) habrá reducido la tasa de disminución en 35 ml/año.

En una realización, un producto farmacéutico de la invención reduce la tasa de disminución de la función pulmonar entre 10 y 19 ml/año, 20 a 29 ml/año, 30 a 39 ml/año, 40 a 49 ml/año, 50 a 59 ml/año, 60 a 69 ml/año, 70 a 79 ml/año, 80 a 89 ml/año, 90 a 99 ml/año, 100 a 109 ml/año, 110 a 119 ml/año, 120 a 129 ml/año, 130 a 139 ml/año, 140 a 149 ml/año, 150 a 159 ml/año, 160 a 169 ml/año, 170 a 179 ml/año, 180 a 189 ml/año o 190 a 199 ml/año. En una

realización, un producto farmacéutico de la invención reduce la tasa de disminución de la función pulmonar en más de aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175 o 200 ml/año.

Como se usa en la presente memoria, el término "**recuento de eosinófilos en sangre**" puede referirse al número de eosinófilos por microlitro (células/ μ l) de sangre. En una realización, el recuento de eosinófilos en sangre en un paciente con EPOC tratado con un producto farmacéutico de la presente invención es mayor que 150 eosinófilos/ μ l, por ejemplo, mayor que 175/ μ l, 200 μ l, 225 μ l 250/ μ l, 275 μ l, 300 μ l, 350/ml, 450/ μ l, 500/ μ l, 750/ μ l o 1000/ μ l. Los pacientes con EPOC con un recuento de eosinófilos en sangre superior a, por ejemplo, 75, 100, 125 células/ μ l también pueden obtener un mayor beneficio del tratamiento con un producto farmacéutico de la presente invención en comparación con pacientes con un recuento de eosinófilos en sangre por debajo del nivel seleccionado. El recuento de eosinófilos en sangre también se puede expresar como el porcentaje de glóbulos blancos, también conocidos como leucocitos, en una muestra de sangre que son eosinófilos. El recuento de eosinófilos en sangre puede ser, por ejemplo, superior al 2 %, 2,5 %, 3 %, 3,5 % o 4 %. En una realización, el recuento de eosinófilos en sangre en un paciente con EPOC tratado con un producto farmacéutico de la presente invención es superior al 2 %. El recuento de eosinófilos en sangre puede calcularse manual o automáticamente mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. Por lo general, se toma una muestra de sangre de una vena periférica y se analiza mediante un instrumento (por ejemplo, un analizador automático) que proporciona el número total de glóbulos blancos. Todos los tipos de glóbulos blancos se pueden proporcionar como un número absoluto por litro o porcentaje. Un recuento sanguíneo completo con recuento diferencial también proporciona cuántas células son eosinófilos como valor absoluto (células/L o células/ μ l de sangre) o porcentaje del total de glóbulos blancos.

Los expertos en la materia apreciarán que un recuento de eosinófilos en sangre calculado como porcentaje puede convertirse en un valor de eosinófilos/ μ l y viceversa. Además, cualquier expresión del recuento de eosinófilos puede calcularse y/o hacer referencia como parte de los usos y procedimientos de la presente invención.

En un aspecto, el recuento de eosinófilos en sangre de un paciente con EPOC se calcula a partir del análisis de una sola muestra de sangre. En otro aspecto, el recuento de eosinófilos en sangre de un paciente con EPOC es un valor promedio calculado a partir del análisis de múltiples muestras de sangre (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) tomadas durante un período de tiempo (por ejemplo, una semana o un mes).

Como se usa en la presente memoria, el término "**producto farmacéutico**" significa el medicamento que usa el paciente para el tratamiento de la EPOC. El término incluye cualquier dispositivo, tal como un inhalador, o dispositivos, que se requieren para la administración de la composición o composiciones contenidas dentro que incluyen los agentes terapéuticos activos. Un producto farmacéutico de la presente invención que comprende furoato de fluticasona y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos, puede ser cualquier producto que sea capaz de administrar el (los) agente (s) terapéutico (s) por la vía inhalada. Además, el producto farmacéutico puede ser más de un inhalador donde, por ejemplo, el producto farmacéutico comprende dos o más agentes terapéuticos y estos se presentan como composiciones separadas en diferentes inhaladores pero destinados a usarse en combinación para el tratamiento de la EPOC. Sin embargo, un producto farmacéutico que contiene dos o más agentes terapéuticos puede ser un inhalador único, en el que los dos o más agentes terapéuticos se formulan en la misma composición o se presentan en composiciones separadas dentro del mismo inhalador.

Como se usa en la presente memoria, el término "**respondedor**" se refiere a un paciente con EPOC que a través del análisis ha sido identificado como alguien que se beneficiará del tratamiento con un producto farmacéutico de la presente invención. Un respondedor también tendrá una mayor respuesta y obtendrá un mayor beneficio del tratamiento que un paciente con EPOC que ha sido identificado como "no respondedor". En el contexto de la presente invención, un respondedor es un paciente con EPOC que tiene un recuento de eosinófilos en sangre de ≥ 150 células/ μ l o > 2 %, determinado por análisis de una muestra de sangre periférica.

Como se usa en la presente memoria, el término "**bromuro de umeclidinio**" se refiere a bromuro de 4- [hidroxi (difenil) metil] -1- {2 - [(fenilmetil) oxil] etil} -1-azoniabencil [2.2.2] octano, el antagonista del receptor muscarínico panactivo de alta afinidad de acción prolongada que tiene potencial para la administración una vez al día. El bromuro de umeclidinio en combinación con trifenatato de vilanterol ha sido aprobado en los Estados Unidos. Para el tratamiento de la EPOC. El bromuro de umeclidinio se puede preparar como se describe en WO2005/104745/US 7,488,827 (Ejemplo 84) o WO2014/027045. El bromuro de umeclidinio puede abreviarse como "UMEC".

Como se usa en la presente memoria, el término "**trifenatato de vilanterol**" se refiere a 4 - {(1R) -2 - [(6- {2 - [(2,6-diclorobencil) oxil] etoxil} hexil) amino] -1-hidroxietil} - trifenilacetato de 2- (hidroximetil) fenol, el agonista β_2 de acción prolongada que proporciona una broncodilatación sostenida durante un período de 24 horas o más y es apropiado para una administración diaria. El trifenatato de vilanterol se puede preparar como se describe en el documento WO2003/024439 (Ejemplo 78 (i)) / US RE44874. El trifenatato de vilanterol puede abreviarse como "VI".

La presente invención está dirigida a productos farmacéuticos que comprenden furoato de fluticasona para su uso en el tratamiento de un subgrupo de pacientes con EPOC. El subgrupo de pacientes con EPOC de interés para la presente invención es aquellos que tienen un recuento de eosinófilos en sangre ≥ 150 células/ μ l ya que estos pacientes pueden mostrar una respuesta clínica mejorada al tratamiento con un producto farmacéutico de la invención, en comparación con pacientes con un recuento de eosinófilos en sangre < 150 células/ μ l.

Los expertos en la materia apreciarán que el recuento de eosinófilos de un paciente puede calcularse o determinarse alternativamente mediante el análisis de una muestra de esputo inducido en lugar de una muestra de sangre. Por lo tanto, también se divulgan en la presente memoria procedimientos para tratar EPOC en los que, en lugar de incluir un paso dirigido al cálculo de un recuento de eosinófilos en sangre, dicho procedimiento incluye un paso dirigido al cálculo de un recuento de eosinófilos en el esputo. Además se divulga en la presente memoria usos de un producto farmacéutico que comprende furoato de fluticasona para el tratamiento de la EPOC, en el que el uso se refiere al paciente que tiene un recuento de eosinófilos en el esputo, por ejemplo >2 %, en lugar de un recuento de eosinófilos en sangre.

Los pacientes con EPOC que tienen un recuento de eosinófilos en sangre de, por ejemplo, ≥ 150 células/ μ l o >2 % pueden obtener más beneficios del tratamiento con un corticosteroide inhalado que aquellos pacientes con EPOC que tienen niveles más bajos de eosinófilos. Los pacientes con EPOC con estos niveles más altos de eosinófilos tratados con furoato de fluticasona pueden, en comparación con el placebo, haber mejorado el FEV₁, mejorar la calidad de vida (QoL) o el estado de salud determinado por el CRQ o el SGRQ, disnea mejorada o una reducción en la frecuencia y gravedad de la exacerbación.

El nivel de eosinófilos, por ejemplo, el recuento de eosinófilos en sangre, en la EPOC estable puede predecir la magnitud probable del beneficio de la terapia con corticosteroides inhalados, como el furoato de fluticasona, en la reducción de la tasa de exacerbaciones de la EPOC moderadas y/o graves. Los pacientes con EPOC con eosinófilos sanguíneos elevados también pueden tener un mayor riesgo de exacerbaciones. Los pacientes con EPOC con estos niveles más altos de eosinófilos tratados con furoato de fluticasona pueden, en comparación con el placebo o el mismo producto sin el componente de corticosteroides inhalados, experimentar una reducción en la frecuencia y/o gravedad de la exacerbación de la EPOC.

En un primer aspecto, la presente invención se dirige a un producto farmacéutico que comprende furoato de fluticasona para su uso en el tratamiento de la EPOC en un paciente, en el que el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre de ≥ 150 células/ μ l y en el que el producto farmacéutico reduce la tasa de disminución de la función pulmonar en el paciente.

En otro aspecto, la presente invención se dirige a un producto farmacéutico que comprende furoato de fluticasona para su uso en un procedimiento de tratamiento de EPOC en un paciente, en el que el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre de ≥ 150 células/ μ l y en el que el producto farmacéutico reduce la tasa de disminución de la función pulmonar en el paciente, el procedimiento comprende identificar que el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre de ≥ 150 células/ μ l mediante análisis de una muestra de sangre tomada de dicho paciente y luego administrar el producto farmacéutico que comprende furoato de fluticasona al paciente.

En otro aspecto, la presente invención se dirige a un producto farmacéutico que comprende furoato de fluticasona para su uso en el tratamiento de la EPOC en un paciente clasificado como respondedor usando un procedimiento que comprende:

- a. calcular el número de eosinófilos por microlitro de sangre en una muestra de sangre tomada de un paciente con EPOC;
- b. determinar que el paciente responde si el número de eosinófilos en la muestra de sangre es ≥ 150 células/ μ l,

y en el que el producto farmacéutico reduce la tasa de disminución de la función pulmonar en el paciente.

En la presente memoria se divulga un procedimiento para tratar la EPOC en un paciente que comprende las etapas de:

- a. calcular los eosinófilos por microlitro (μ l) de sangre en una muestra de sangre tomada de un paciente con EPOC;
- b. determinar que el paciente responde si el número de eosinófilos en la muestra de sangre es ≥ 150 células/ μ l;
- c. administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto farmacéutico que comprende furoato de fluticasona a dicho paciente identificado como respondedor.

También se divulga en la presente memoria el uso de furoato de fluticasona para la fabricación de un producto farmacéutico para el tratamiento de la EPOC en un paciente, en el que el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre de ≥ 150 células/ μ l.

También se divulga en la presente memoria el uso de furoato de fluticasona para la fabricación de un producto farmacéutico para su uso en un procedimiento de tratamiento de EPOC en un paciente, en el que el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre de ≥ 150 células/ μ l, y en el que el procedimiento comprende identificar que el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre de ≥ 150 células/ μ l por análisis de una muestra de sangre tomada de dicho paciente y luego administrar el producto farmacéutico que comprende furoato de fluticasona al paciente.

También se divulga en la presente memoria un producto farmacéutico que comprende furoato de fluticasona para su uso en el tratamiento de la EPOC en un paciente, en el que el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre de $>2\%$.

5 También se divulga en la presente memoria un producto farmacéutico que comprende furoato de fluticasona para su uso en un procedimiento de tratamiento de EPOC en un paciente, en el que el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre $>2\%$, y en el que el procedimiento comprende identificar que el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre $>2\%$ por análisis de una muestra de sangre tomada de dicho paciente y luego administrar el producto farmacéutico que comprende furoato de fluticasona al paciente.

10 También se divulga en la presente memoria un producto farmacéutico que comprende furoato de fluticasona para su uso en el tratamiento de la EPOC en un paciente clasificado como respondedor usando un procedimiento que comprende:

- a. calcular el porcentaje (%) de eosinófilos en una muestra de sangre tomada de un paciente con EPOC;
- b. determinar que el paciente responde si el porcentaje de eosinófilos en la muestra de sangre es $>2\%$.

15 También se divulga en la presente memoria un procedimiento para tratar la EPOC en un paciente que comprende las etapas de:

- a. calcular el porcentaje (%) de eosinófilos en una muestra de sangre tomada de un paciente con EPOC;
- b. determinar que el paciente responde si el porcentaje de eosinófilos en la muestra de sangre es $>2\%$;
- c. administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto farmacéutico que comprende furoato de fluticasona a dicho paciente identificado como respondedor.

20 También se divulga en la presente memoria el uso de furoato de fluticasona para la fabricación de un producto farmacéutico para el tratamiento de la EPOC en un paciente, en el que el paciente tiene un recuento sanguíneo de eosinófilos $>2\%$.

25 También se divulga en la presente memoria el uso de furoato de fluticasona para la fabricación de un producto farmacéutico para su uso en un procedimiento de tratamiento de EPOC en un paciente, en el que el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre $>2\%$, y en el que el procedimiento comprende identificar que el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre $>2\%$ por análisis de una muestra de sangre tomada de dicho paciente y luego administrar el producto farmacéutico que comprende furoato de fluticasona al paciente.

30 La presente invención está dirigida a productos farmacéuticos para el tratamiento de la EPOC. La EPOC es una enfermedad crónica caracterizada por la limitación persistente del flujo de aire que se manifiesta como síntomas diarios, como disnea, tos crónica y una limitación en la capacidad del paciente para realizar las actividades diarias. La limitación crónica del flujo aéreo es causada por una mezcla de enfermedad de las vías aéreas pequeñas (bronquiolitis obstructiva) y destrucción del parénquima (enfisema). Además, las exacerbaciones de los síntomas respiratorios a menudo ocurren en pacientes con EPOC, desencadenadas por una serie de factores como bacterias, virus y contaminantes ambientales. La estrategia GOLD para el diagnóstico, manejo y prevención de la EPOC (2014) establece que una vez que un paciente ha sido diagnosticado con EPOC, hay dos objetivos que sustentan su tratamiento. El primer objetivo es reducir los síntomas del paciente, es decir, aliviar los síntomas, mejorar el estado de salud y mejorar la tolerancia al ejercicio. El segundo objetivo es reducir el riesgo del paciente, lo que significa alterar la progresión de la enfermedad, prevenir y reducir la gravedad de las exacerbaciones o reducir la mortalidad. La estrategia GOLD establece que los medicamentos recetados se usan para reducir los síntomas, reducir la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones y mejorar el estado de salud y la tolerancia al ejercicio, pero ninguno de los tratamientos existentes ha demostrado de manera concluyente en estudios clínicos que modifique la disminución a largo plazo de la función pulmonar que es característica de la enfermedad. Por ejemplo, uno de los medicamentos existentes disponibles son los corticosteroides inhalados y la estrategia GOLD establece que varios estudios que investigan el uso de corticosteroides inhalados en el tratamiento de la EPOC han demostrado que "el tratamiento regular con corticosteroides inhalados no modifica la disminución a largo plazo del FEV_i ni la mortalidad en pacientes con EPOC".

En consecuencia, existe la necesidad de más terapias farmacológicas que puedan modificar la disminución a largo plazo de la función pulmonar observada en pacientes con EPOC, o un subgrupo de pacientes con EPOC, y así retrasar la progresión de la enfermedad.

50 La presente invención proporciona dicha terapia. En una realización, la presente invención se dirige a un producto farmacéutico que comprende furoato de fluticasona para su uso en el tratamiento de la EPOC en un paciente, en el que el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre de ≥ 150 células/ μL , en el que el producto farmacéutico reduce la tasa de disminución de la función pulmonar en un paciente con EPOC.

En la presente memoria se divulga un producto farmacéutico que comprende furoato de fluticasona para su uso en un procedimiento para reducir la tasa de disminución de la EPOC de la función pulmonar en un paciente, en el que el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre de ≥ 150 células/ μ l, y en el que el procedimiento comprende identificar que el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre de ≥ 150 células/ μ l por análisis de una muestra de sangre tomada de dicho paciente y luego administrar el producto farmacéutico que comprende furoato de fluticasona al paciente.

5

También se divulga en la presente memoria un producto farmacéutico que comprende furoato de fluticasona para su uso en la reducción de la tasa de disminución de la función pulmonar en un paciente con EPOC clasificado como respondedor usando un procedimiento que comprende:

- 10 a. calcular el número de eosinófilos por microlitro (μ l) de sangre en una muestra de sangre tomada de un paciente con EPOC;
- b. determinar que el paciente responde si el número de eosinófilos en la muestra de sangre es ≥ 150 células/ μ l.

También se divulga en la presente memoria un procedimiento para reducir la tasa de disminución de la función pulmonar en un paciente con EPOC que comprende las etapas de:

- 15 a. calcular el número de eosinófilos por microlitro (μ l) de sangre en una muestra de sangre tomada de un paciente con EPOC;
- b. determinar que el paciente responde si el número de eosinófilos en la muestra de sangre es ≥ 150 células/ μ l;
- c. administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto farmacéutico que comprende furoato de fluticasona a dicho paciente identificado como respondedor.

- 20 También se divulga en la presente memoria el uso de furoato de fluticasona para la fabricación de un producto farmacéutico para reducir la tasa de disminución de la función pulmonar en un paciente con EPOC, en el que el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre de ≥ 150 células/ μ l.

También se divulga en la presente memoria el uso de furoato de fluticasona para la fabricación de un producto farmacéutico para reducir la tasa de disminución de la función pulmonar en un paciente con EPOC, en el que el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre de ≥ 150 células/ μ l, y en el que el procedimiento comprende identificar que el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre de > 150 células/ μ l por análisis de una muestra de sangre tomada de dicho paciente y luego administrar el producto farmacéutico que comprende furoato de fluticasona al paciente.

25

También se divulga en la presente memoria un producto farmacéutico que comprende furoato de fluticasona para su uso en el tratamiento de la EPOC en un paciente, en el que el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre > 2 %, en el que el producto farmacéutico reduce la tasa de disminución de la función pulmonar en un paciente con EPOC.

30

También se divulga en la presente memoria un producto farmacéutico que comprende furoato de fluticasona para su uso en un procedimiento para reducir la tasa de disminución de la EPOC de la función pulmonar en un paciente, en el que el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre > 2 %, y en el que el procedimiento comprende identificar que el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre > 2 % por análisis de una muestra de sangre tomada de dicho paciente y luego administrar el producto farmacéutico que comprende furoato de fluticasona al paciente.

35

También se divulga en la presente memoria un producto farmacéutico que comprende furoato de fluticasona para su uso en la reducción de la tasa de disminución de la función pulmonar en un paciente con EPOC clasificado como respondedor usando un procedimiento que comprende:

- 40 a. calcular el porcentaje (%) de eosinófilos en una muestra de sangre tomada de un paciente con EPOC;
- b. determinar que el paciente responde si el porcentaje de eosinófilos en la muestra de sangre es > 2 %.

También se divulga en la presente memoria un procedimiento para reducir la tasa de disminución de la función pulmonar en un paciente con EPOC que comprende las etapas de:

- a. calcular el porcentaje (%) de eosinófilos en una muestra de sangre tomada de un paciente con EPOC;
- 45 b. determinar que el paciente responde si el porcentaje de eosinófilos en la muestra de sangre es > 2 %;
- c. administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto farmacéutico que comprende furoato de fluticasona a dicho paciente identificado como respondedor.

También se divulga en la presente memoria el uso de furoato de fluticasona para la fabricación de un producto farmacéutico para reducir la tasa de disminución de la función pulmonar en un paciente con EPOC, en el que el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre de > 2 %.

50

También se divulga en la presente memoria el uso de furoato de fluticasona para la fabricación de un producto farmacéutico para reducir la tasa de disminución de la función pulmonar en un paciente con EPOC, en el que el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre $>2\%$, y en el que el procedimiento comprende identificar que el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre $>2\%$ por análisis de una muestra de sangre tomada de dicho paciente y luego administrar el producto farmacéutico que comprende furoato de fluticasona al paciente.

Los productos farmacéuticos de la presente invención pueden contener furoato de fluticasona como único agente terapéutico activo. Alternativamente, los productos farmacéuticos de la presente invención pueden comprender uno o más agentes terapéuticos adicionales además del corticosteroide inhalado, el furoato de fluticasona. Otros agentes terapéuticos pueden incluir broncodilatadores, por ejemplo, agonistas β_2 , tales como trifenatato de vilanterol; y antagonistas muscarínicos, tales como bromuro de umeclidinio. En una realización, el producto farmacéutico de la presente invención comprende además bromuro de umeclidinio. En otra realización, el producto farmacéutico comprende además trifenatato de vilanterol. En otra realización más, el producto farmacéutico comprende además trifenatato de vilanterol y bromuro de umeclidinio.

En una realización adicional, la presente invención se dirige a un producto farmacéutico que comprende furoato de fluticasona, bromuro de umeclidinio y trifenatato de vilanterol para su uso en el tratamiento de la EPOC en un paciente, en el que el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre de ≥ 150 células/ μl , en el que el producto farmacéutico reduce la tasa de disminución de la función pulmonar en un paciente con EPOC.

También se divulga en la presente memoria un producto farmacéutico que comprende furoato de fluticasona, bromuro de umeclidinio y trifenatato de vilanterol para su uso en un procedimiento para reducir la tasa de disminución de la EPOC de la función pulmonar en un paciente, en el que el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre de ≥ 150 células/ μl , y en el que el procedimiento comprende identificar que el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre de ≥ 150 células/ μl por análisis de una muestra de sangre tomada de dicho paciente y luego administrar el producto farmacéutico al paciente.

También se divulga en la presente memoria un producto farmacéutico que comprende furoato de fluticasona, bromuro de umeclidinio y trifenatato de vilanterol para su uso en la reducción de la tasa de disminución de la función pulmonar en un paciente con EPOC clasificado como respondedor usando un procedimiento que comprende:

- a. calcular el número de eosinófilos por microlitro de sangre en una muestra de sangre tomada de un paciente con EPOC;
- b. determinar que el paciente responde si el número de eosinófilos por microlitro de sangre en la muestra de sangre es ≥ 150 células/ μl .

También se divulga en la presente memoria un procedimiento para reducir la tasa de disminución de la función pulmonar en un paciente con EPOC que comprende las etapas de:

- a. calcular el número de eosinófilos por microlitro de sangre en una muestra de sangre tomada de un paciente con EPOC;
- b. determinar que el paciente responde si el número de eosinófilos por microlitro de sangre en la muestra de sangre es ≥ 150 células/ μl ;
- c. administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto farmacéutico que comprende furoato de fluticasona, bromuro de umeclidinio y trifenatato de vilanterol a dicho paciente identificado como respondedor.

Un producto farmacéutico de la presente invención que comprende furoato de fluticasona y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos, puede ser cualquier producto que sea capaz de administrar el (los) agente (s) terapéutico (s) por la vía inhalada. Por ejemplo, el producto farmacéutico puede ser un inhalador de polvo seco de depósito, un inhalador de polvo seco de dosis unitaria, un inhalador de polvo seco multidosis premedido, un inhalador de dosis medida presurizada o un nebulizador. Además, el producto farmacéutico puede ser más de un inhalador donde, por ejemplo, el producto farmacéutico comprende dos o más agentes terapéuticos y estos se presentan como composiciones separadas en diferentes inhaladores pero destinados a usarse en combinación para el tratamiento de la EPOC. Sin embargo, un producto farmacéutico que contiene dos o más agentes terapéuticos puede ser un inhalador único, en el que los dos o más agentes terapéuticos se formulan en la misma composición o se presentan en composiciones separadas dentro del mismo inhalador. La presentación separada dentro del mismo inhalador permite que la terapia se administre de forma secuencial o simultánea.

Cuando el producto farmacéutico de la presente invención que comprende furoato de fluticasona incluye adicionalmente bromuro de umeclidinio, este agente adicional se puede formular por separado del furoato de fluticasona y presentarse para administración secuencial o simultánea o puede mezclarse con furoato de fluticasona y presentarse en la misma composición. Lo mismo es cierto para el trifenatato de vilanterol.

Cuando el producto farmacéutico de la presente invención comprende furoato de fluticasona, bromuro de umeclidinio y trifenatato de vilanterol, estos tres agentes terapéuticos pueden formularse por separado y presentarse para

administración secuencial o simultánea o pueden mezclarse y presentarse en la misma composición. En otra opción, dos agentes terapéuticos pueden mezclarse y presentarse en la misma composición con el tercer agente terapéutico presentado en una segunda composición. Por ejemplo, el bromuro de umeclidinio y el trifenatato de vilanterol se pueden mezclar juntos en la misma composición con furoato de fluticasona presentado en una composición separada.

5 En una realización, el producto farmacéutico es un inhalador de polvo seco.

Un inhalador de polvo seco puede incluir una o más, por ejemplo, dos composiciones de polvo seco. Una composición de polvo seco típicamente incluirá el agente o agentes terapéuticos formulados con uno o más portadores y/o excipientes, pero las composiciones que consisten solo en el agente o agentes terapéuticos están dentro del ámbito de esta invención.

10 Las composiciones de polvo seco como se describe en la presente memoria pueden proporcionarse a granel, en el depósito de dispositivos de inhalación de tipo depósito. Dichos dispositivos de depósito están provistos de un mecanismo de medición para medir una dosis de la composición del volumen en el depósito, y exponer la dosis medida en un canal de inhalación, donde la dosis medida puede ser inhalada por un paciente que inhala en la boquilla del dispositivo. Ejemplos de dispositivos comercializados de este tipo son TURBUHALER™ de AstraZeneca,
15 TWISTHALER™ de Schering y CLICKHALER™ de Innovata.

En una realización adicional, una composición de polvo seco adecuada para administración inhalada puede incorporarse en una pluralidad de recipientes de dosis sellados provistos en el (los) paquete (s) de medicamento montados dentro de un dispositivo de inhalación apropiado. Los recipientes pueden ser rompibles, despegables o de otra manera abribles uno por uno y las dosis de la composición de polvo seco administradas por inhalación en una
20 boquilla del dispositivo de inhalación, como se conoce en la técnica. El paquete de medicamento puede tomar varias formas diferentes, por ejemplo, una forma de disco o una tira alargada. Los dispositivos de inhalación representativos son los dispositivos DISKHALER™, DISKUS™ y ELLIPTA™, comercializados por GSK. El dispositivo de inhalación DISKUS™ se describe, por ejemplo, en el documento GB 2242134A / US 5,873,360.

Un procedimiento adicional de suministro para una composición inhalable de polvo seco es que las dosis medidas de la composición se proporcionen en cápsulas (una dosis por cápsula) que luego se cargan en un dispositivo de inhalación, típicamente por el paciente bajo demanda. El dispositivo tiene medios para romper, perforar o abrir la cápsula para que la dosis pueda ser arrastrada al pulmón del paciente cuando inhala en la boquilla del dispositivo. ROTAHALER™ de GSK y HANDIHALER™ de Boehringer Ingelheim son ejemplos de tales dispositivos.

También se puede presentar una composición de polvo seco en un dispositivo de suministro inhalado que permite la
30 contención separada de agentes terapéuticos opcionalmente en mezcla con uno o más portadores y/o excipientes. De este modo, por ejemplo, los agentes terapéuticos individuales del producto farmacéutico de la presente invención son administrables simultáneamente pero se almacenan por separado, por ejemplo, en composiciones farmacéuticas separadas, por ejemplo como se describe en los documentos WO 2003/061743 A1 / US2007-0062525, WO 2007/012871 A1 / US2008-0196718 y/o WO2007/068896 / US 8,534,281. En una realización, un dispositivo de
35 administración que permite la contención separada de los agentes terapéuticos tiene dos paquetes de medicamentos en forma de tira de ampolla despegable, cada paquete que contiene dosis premedidas en bolsas de ampolla dispuestas a lo largo de su longitud. Dicho dispositivo tiene un mecanismo de indexación interno que, cada vez que se activa el dispositivo, las cáscaras abren un bolsillo de cada tira y colocan los paquetes de manera que cada dosis recién expuesta de cada paquete sea adyacente a un colector que se comunica con una boquilla del dispositivo. Cuando el
40 paciente inhala por la boquilla, cada dosis se extrae simultáneamente de su bolsillo asociado al colector y se arrastra a través de la boquilla al tracto respiratorio del paciente. Por lo tanto, cada vez que se usa el dispositivo, se administra al paciente una terapia combinada que consiste en una dosis de cada paquete de medicamento. DUOHALER™ de Innovata y ELLIPTA™ de GSK permiten la contención separada de múltiples agentes terapéuticos en el mismo dispositivo inhalador.

45 En una realización adicional, el producto farmacéutico es un inhalador de polvo seco que comprende una composición de polvo seco que comprende furoato de fluticasona y un portador farmacéuticamente aceptable.

En una realización adicional, el producto farmacéutico es un inhalador de polvo seco que comprende una primera composición de polvo seco que comprende furoato de fluticasona y opcionalmente uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables, y una segunda composición de polvo seco que comprende bromuro de umeclidinio y opcionalmente uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.
50

En una realización adicional, el producto farmacéutico es un inhalador de polvo seco que comprende una primera composición de polvo seco que comprende furoato de fluticasona y opcionalmente uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables, y una segunda composición de polvo seco que comprende trifenatato de vilanterol y opcionalmente uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

55 En una realización adicional, el producto farmacéutico es un inhalador de polvo seco que comprende una primera composición de polvo seco que comprende furoato de fluticasona y opcionalmente uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables, y una segunda composición de polvo seco que comprende bromuro de

umeclidinio, trifenatato de vilanterol y opcionalmente uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones de polvo seco para administración a través de un inhalador de polvo seco pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en cápsulas, cartuchos o ampollas hechas, por ejemplo, de papel de aluminio laminado. En una realización adicional, cada dosis unitaria puede contener, por ejemplo, 50, 100, 200, 250 mcg de furoato de fluticasona. En una realización adicional, cada dosis unitaria puede contener 100 mcg de furoato de fluticasona.

Si un producto farmacéutico de la presente invención comprende adicionalmente bromuro de umeclidinio, cada dosis unitaria puede contener, por ejemplo, 15,625 mcg, 31,25 mcg, 62,5 mcg o 125 mcg del catión libre. En una realización adicional, cada dosis unitaria puede contener 62,5 mcg de bromuro de umeclidinio calculado como la cantidad de catión libre en lugar de la sal.

Si un producto farmacéutico de la presente invención comprende además trifenatato de vilanterol, cada dosis unitaria puede contener, por ejemplo, 3 mcg, 6,25 mcg, 12,5 mcg, 25 mcg, 50 mcg o 100 mcg de la base libre. En una realización adicional, cada dosis unitaria puede contener 25 mcg de trifenatato de vilanterol calculado como la cantidad de base libre en lugar de la sal de acetato de trifenilato.

En una realización adicional, la presente invención se dirige a un inhalador de polvo seco que comprende dos composiciones de polvo seco, la primera composición de polvo seco que comprende furoato de fluticasona en una cantidad de aproximadamente 100 mcg/dosis y la segunda composición de polvo seco que comprende bromuro de umeclidinio en una cantidad de aproximadamente 62,5 mcg/dosis o 125 mcg/dosis y/o trifenatato de vilanterol en una cantidad de aproximadamente 25 mcg/dosis para su uso en el tratamiento de la EPOC en un paciente, en el que el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre de ≥ 150 células/ μ l, en el que el inhalador de polvo seco reduce la tasa de disminución de la función pulmonar en un paciente con EPOC.

También se divulga en la presente memoria un inhalador de polvo seco que comprende un inhalador de polvo seco que comprende dos composiciones de polvo seco, la primera composición de polvo seco que comprende furoato de fluticasona en una cantidad de aproximadamente 100 mcg/dosis y la segunda composición de polvo seco que comprende bromuro de umeclidinio en una cantidad de aproximadamente 62,5 mcg/dosis o 125 mcg/dosis y/o trifenatato de vilanterol en una cantidad de aproximadamente 25 mcg/dosis para su uso en un procedimiento para reducir la tasa de disminución de la EPOC de la función pulmonar en un paciente, en el que el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre de ≥ 150 células/ μ l, y en el que el procedimiento comprende identificar que el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre de ≥ 150 células/ μ l por análisis de una muestra de sangre tomada de dicho paciente y luego administrar el inhalador de polvo seco al paciente.

También se divulga en este documento un inhalador de polvo seco que comprende dos composiciones de polvo seco, la primera composición de polvo seco que comprende furoato de fluticasona en una cantidad de aproximadamente 100 mcg/dosis y la segunda composición de polvo seco que comprende bromuro de umeclidinio en una cantidad de aproximadamente 62,5 mcg/dosis o 125 mcg/dosis y/o trifenatato de vilanterol en una cantidad de aproximadamente 25 mcg/dosis para reducir la tasa de disminución de la función pulmonar en un paciente con EPOC clasificado como respondedor usando un procedimiento que comprende:

a. calcular el número de eosinófilos por microlitro de sangre en una muestra de sangre tomada de un paciente con EPOC;

b. determinar que el paciente responde si el número de eosinófilos en la muestra de sangre es ≥ 150 células/ μ l.

También se divulga en la presente memoria un procedimiento para reducir la tasa de disminución de la función pulmonar en un paciente con EPOC que comprende las etapas de:

a. calcular el número de eosinófilos por microlitro de sangre en una muestra de sangre tomada de un paciente con EPOC;

b. determinar que el paciente responde si el número de eosinófilos en la muestra de sangre es ≥ 150 células/ μ l;

administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhalador de polvo seco que comprende dos composiciones de polvo seco, la primera composición de polvo seco que comprende furoato de fluticasona en una cantidad de aproximadamente 100 mcg/dosis y la segunda composición de polvo seco que comprende bromuro de umeclidinio en una cantidad de aproximadamente 62,5 mcg/dosis o 125 mcg/dosis y/o trifenatato de vilanterol en una cantidad de aproximadamente 25 mcg/dosis para dicho paciente identificado como respondedor.

Las composiciones de polvo seco pueden comprender un portador. El portador cuando es lactosa, por ejemplo, α -lactosa monohidrato, puede formarse de aproximadamente 91 a aproximadamente 99 %, por ejemplo, 97,7 – 99,0 % o 91,0 – 99,2 % en peso de la formulación. En general, el tamaño de partícula del portador, por ejemplo lactosa, será mucho mayor que los agentes terapéuticos inhalados dentro de la composición de polvo seco. Cuando el portador es lactosa, típicamente estará presente como lactosa molida, con una MMD (diámetro medio de masa) de 60-90 μ m. Los

ingredientes activos, por ejemplo furoato de fluticasona, para administración por inhalación tienen deseablemente un tamaño de partícula controlado. El tamaño de partícula óptimo para la inhalación en el sistema bronquial suele ser de 1-10 μm , preferiblemente de 2-5 μm . Las partículas que tienen un tamaño superior a 20 μm generalmente son demasiado grandes cuando se inhalan para alcanzar las vías respiratorias pequeñas. Para lograr estos tamaños de partículas, las partículas del ingrediente activo tal como se producen pueden reducirse de tamaño por medios convencionales, por ejemplo, por micronización. La fracción deseada se puede separar por clasificación de aire o tamizado. Preferiblemente, las partículas serán cristalinas.

El componente de lactosa puede comprender una fracción de lactosa fina. La fracción de lactosa "fina" se define como la fracción de lactosa que tiene un tamaño de partícula de menos de 7 μm , como menos de 6 μm , por ejemplo, menos de 5 μm . El tamaño de partícula de la fracción de lactosa "fina" puede ser inferior a 4,5 μm . La fracción de lactosa fina, si está presente, puede comprender del 2 al 10 % en peso del componente de lactosa total, tal como del 3 al 6 % en peso de lactosa fina, por ejemplo 4,5 % en peso de lactosa fina.

Las composiciones de polvo seco también pueden incluir, además del ingrediente activo y el portador, un excipiente adicional (por ejemplo, un agente ternario) tal como un éster de azúcar, estearato de calcio o estearato de magnesio. El estearato de magnesio, si está presente en la composición, generalmente se usa en una cantidad de aproximadamente 0,2 a 2 %, por ejemplo, 0,6 a 2 % o 0,5 a 1,75 %, por ejemplo, 0,6 %, 0,75 %, 1 %, 1,25 % o 1,5 % p/p, basado en el peso total de la composición. El estearato de magnesio típicamente tendrá un tamaño de partícula en el intervalo de 1 a 50 μm , y más particularmente de 1 a 20 μm , por ejemplo, de 1 a 10 μm . Las fuentes comerciales de estearato de magnesio incluyen Peter Greven, Covidien/Mallinckrodt y FACI.

En una realización adicional, la presente invención se dirige a un inhalador de polvo seco que comprende dos composiciones de polvo seco, comprendiendo la primera composición de polvo seco:

- a. furoato de fluticasona en una cantidad de aproximadamente 100 mcg/dosis, y
- b. lactosa;

y la segunda composición de polvo seco que comprende:

- a. bromuro de umeclidinio en una cantidad de aproximadamente 62,5 mcg/dosis, y
- b. trifenatato de vilanterol en una cantidad de aproximadamente 25 mcg/dosis, y
- c. lactosa y
- d. estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente 0,6 % p/p;

para su uso en el tratamiento de la EPOC en un paciente, en el que el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre de ≥ 150 células/ μl , en el que el inhalador de polvo seco reduce la tasa de disminución de la función pulmonar en un paciente con EPOC.

También se divulga en la presente memoria un inhalador de polvo seco que comprende dos composiciones de polvo seco, comprendiendo la primera composición de polvo seco:

- a. furoato de fluticasona en una cantidad de aproximadamente 100 mcg/dosis, y
- b. lactosa;

y la segunda composición de polvo seco que comprende:

- a. bromuro de umeclidinio en una cantidad de aproximadamente 62,5 mcg/dosis, y
- b. trifenatato de vilanterol en una cantidad de aproximadamente 25 mcg/dosis, y
- c. lactosa y
- d. estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente 0,6 % p/p;

para su uso en un procedimiento para reducir la tasa de disminución de la EPOC de la función pulmonar en un paciente, en el que el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre de ≥ 150 células/ μl , y en el que el procedimiento comprende identificar que el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre de ≥ 150 células/ μl por análisis de una muestra de sangre tomada de dicho paciente y luego administrar el inhalador de polvo seco al paciente.

También se divulga en la presente memoria un inhalador de polvo seco que comprende dos composiciones de polvo seco, comprendiendo la primera composición de polvo seco:

- a. furoato de fluticasona en una cantidad de aproximadamente 100 mcg/dosis, y

b. lactosa;

y la segunda composición de polvo seco que comprende:

a. bromuro de umeclidinio en una cantidad de aproximadamente 62,5 mcg/dosis, y

b. trifenatato de vilanterol en una cantidad de aproximadamente 25 mcg/dosis, y

5 c. lactosa y

d. estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente 0,6 % p/p;

para su uso en la reducción de la tasa de disminución de la función pulmonar en un paciente con EPOC clasificado como respondedor usando un procedimiento que comprende:

10 a. calcular el número de eosinófilos por microlitro de sangre en una muestra de sangre tomada de un paciente con EPOC;

b. determinar que el paciente responde si el número de eosinófilos en la muestra de sangre es ≥ 150 células/ μ l.

También se divulga en la presente memoria un procedimiento para reducir la tasa de disminución de la función pulmonar en un paciente con EPOC que comprende las etapas de:

15 a. calcular el número de eosinófilos por microlitro de sangre en una muestra de sangre tomada de un paciente con EPOC;

b. determinar que el paciente responde si el número de eosinófilos en la muestra de sangre es ≥ 150 células/ μ l;

administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhalador de polvo seco que comprende dos composiciones de polvo seco, comprendiendo la primera composición de polvo seco:

a. furoato de fluticasona en una cantidad de aproximadamente 100 mcg/dosis, y

20 b. lactosa;

y la segunda composición de polvo seco que comprende:

a. bromuro de umeclidinio en una cantidad de aproximadamente 62,5 mcg/dosis, y

b. trifenatato de vilanterol en una cantidad de aproximadamente 25 mcg/dosis, y

c. lactosa y

25 d. estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente 0,6 % p/p;

para dicho paciente identificado como respondedor.

Ejemplo 1: Reanálisis de datos de estudios clínicos.

30 Métodos: Los resultados de ISOLDE (Burge PS et al BMJ 2000; 320: 1297-303), un estudio de 3 años de los efectos del propionato de fluticasona (FP; compuesto de referencia) 500 mcg dos veces al día sobre la tasa de disminución del FEV₁ en pacientes con EPOC bien caracterizados se volvieron a analizar mediante el recuento basal de eosinófilos en sangre (≥ 2 %, < 2 %).

35 Resultados: El análisis preespecificado de ISOLDE no mostró ningún efecto de FP sobre la tasa de disminución de FEV₁ para FP frente a placebo. El recuento de eosinófilos fue < 2 % en el 68 % de los pacientes; Las características espirométricas de estos pacientes fueron similares a las de un recuento de eosinófilos ≥ 2 %. Los pacientes con un recuento de eosinófilos < 2 % no mostraron diferencias en la tasa de disminución del FEV₁ con FP frente a placebo (figura). En pacientes con un recuento de eosinófilos ≥ 2 %, FP 500 mcg disminuyó la tasa de disminución de la función pulmonar en 38 ml por año en comparación con placebo (p = 0,001).

Conclusión: Un recuento basal de eosinófilos en sangre de ≥ 2 % identifica a un grupo de pacientes con EPOC que muestran una tasa más lenta de disminución del FEV₁ cuando se tratan con corticosteroides inhalados.

Ejemplo 2: estudio clínico

Se realiza un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, de grupo paralelo de 3 brazos de 52 semanas para comparar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la combinación triple de dosis fija FF/UMEC/VI con las combinaciones dobles de dosis fija de FF/VI y UMEC/VI, todas administradas una vez al día por la mañana a través de un inhalador de polvo seco en sujetos con EPOC.

Los grupos de tratamiento:

FF/UMEC/VI 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg

FF/VI 100 mcg/25 mcg

UMEC/VI 62,5 mcg/25 mcg

- 5 El objetivo principal es evaluar la eficacia de FF/UMEC/VI para reducir la tasa anual de exacerbaciones moderadas y graves en comparación con la terapia dual de FF/VI o UMEC/VI en sujetos con EPOC. Un objetivo secundario es evaluar la eficacia de FF/UMEC/VI para reducir las exacerbaciones en comparación con UMEC/VI en el subconjunto de sujetos con un recuento de eosinófilos en sangre ≥ 150 células/ μ l. Se realiza una extensión del estudio anterior con el objetivo principal de evaluar la tasa de disminución de FEV_i para FF/UMEC/VI versus UMEC/VI en el grupo con alto contenido de eosinófilos (≥ 150 células/ μ l).
- 10

Ejemplo de referencia 1: análisis retrospectivo de datos de estudios clínicos

- El furoato de fluticasona (FF)/vilanterol (VI) reduce las exacerbaciones de la EPOC en comparación con el tratamiento con VI solo. La identificación de un biomarcador simple permitiría un tratamiento dirigido. El objetivo de este análisis retrospectivo de los datos del estudio clínico fue comparar las tasas de exacerbación entre FF/VI y VI en pacientes con EPOC moderada a muy grave, estratificada por el nivel de eosinófilos en sangre. Métodos: Evaluamos el uso del recuento de eosinófilos en sangre a través del análisis retrospectivo de datos agrupados de dos ensayos aleatorios, doble ciego, ensayos de 1 año controlados con placebo (Dransfield MT et al, Lancet Resp Med 2013; 1: 210-23) que compararon FF/VI (50/25 mcg, 100/25 mcg o 200/25 mcg una vez al día) a VI (25 mcg una vez al día) en pacientes con EPOC y antecedentes de exacerbaciones en el último año. Evaluamos la reducción relacionada con FF en las tasas de exacerbación en pacientes con recuentos de eosinófilos < 2 % y ≥ 2 %. Resultados: 3177 pacientes proporcionaron muestras de sangre al ingreso al estudio; 2083 (66 %) tenían eosinófilos ≥ 2 %. Las tasas de exacerbación fueron más altas en el subgrupo tratado con VI solo (1,28 frente a 0,91 /paciente/año). El recuento basal de eosinófilos se asoció significativamente con tasas de exacerbación reducidas con las tres dosis combinadas de FF/VI. Las exacerbaciones se redujeron en un 29 % ($p < 0,001$) en pacientes con eosinófilos ≥ 2 % y 10 % ($p = 0,283$) en aquellos con < 2 %. El diferencial de tratamiento aumentó con el aumento de la dosis de FF. En pacientes con eosinófilos ≥ 2 % que recibieron FF/VI 50/25 mcg, 100/25 mcg y 200/25 mcg, las reducciones de exacerbaciones fueron, respectivamente: 21 %, 33 %, 33 % (todas $p < 0,01$). Para los eosinófilos < 2 %, las reducciones correspondientes fueron 9 %, 18 %, 3 %.
- 15
- 20
- 25

- Conclusión: el nivel de eosinófilos en la sangre es un biomarcador de respuesta prometedor para el tratamiento con corticosteroides inhalados (ISC) en pacientes con EPOC.
- 30

REIVINDICACIONES

1. Un producto farmacéutico que comprende furoato de fluticasona para su uso en el tratamiento de la EPOC en un paciente, en el que el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre de ≥ 150 células/ μ l y en el que el producto farmacéutico reduce la tasa de disminución de la función pulmonar en el paciente.
- 5 2. Un producto farmacéutico que comprende furoato de fluticasona para su uso en un procedimiento de tratamiento de EPOC en un paciente, en el que el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre de ≥ 150 células/ μ l y en el que el producto farmacéutico reduce la tasa de disminución de la función pulmonar en el paciente, el procedimiento comprende identificar que el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre de ≥ 150 células/ μ l mediante análisis de una muestra de sangre tomada de dicho paciente y luego administrar el producto farmacéutico que comprende furoato de fluticasona al paciente.
- 10 3. Un producto farmacéutico que comprende furoato de fluticasona para su uso en el tratamiento de la EPOC en un paciente clasificado como respondedor usando un procedimiento que comprende:
 - a. calcular el número de eosinófilos por microlitro de sangre en una muestra de sangre tomada de un paciente con EPOC;
 - 15 b. determinar que el paciente responde si el número de eosinófilos en la muestra de sangre es ≥ 150 células/ μ l, y en el que el producto farmacéutico reduce la tasa de disminución de la función pulmonar en el paciente.
4. Un producto farmacéutico para su uso según las reivindicaciones 1 a 3, en el que el producto farmacéutico comprende además bromuro de umeclidinio.
5. Un producto farmacéutico para su uso según las reivindicaciones 1 a 4, en el que el producto farmacéutico comprende además trifenatato de vilanterol.
- 20 6. Un producto farmacéutico para su uso según las reivindicaciones 1 a 5, en el que el producto farmacéutico es un inhalador de polvo seco.
7. Un inhalador de polvo seco para su uso según la reivindicación 6, en el que el inhalador de polvo seco comprende una o más composiciones de polvo seco.
- 25 8. Un inhalador de polvo seco para su uso según la reivindicación 7, en el que la una o más composiciones de polvo seco están presentes en forma de dosis unitarias.
9. Un inhalador de polvo seco para su uso según la reivindicación 8, en el que el furoato de fluticasona está presente en una cantidad de aproximadamente 100 mcg/dosis.
10. Un inhalador de polvo seco para su uso según las reivindicaciones 7 a 9, en el que el bromuro de umeclidinio está presente en una cantidad de aproximadamente 62,5 mcg/dosis (del catión libre) o 125 mcg/dosis (del catión libre).
- 30 11. Un inhalador de polvo seco para su uso según las reivindicaciones 8 a 10, en el que el trifenatato de vilanterol está presente en una cantidad de aproximadamente 25 mcg/dosis (de la base libre).
12. Un inhalador de polvo seco para su uso según la reivindicación 8, en el que el inhalador de polvo seco comprende dos composiciones de polvo seco, comprendiendo la primera composición en polvo seco furoato de fluticasona en una cantidad de aproximadamente 100 mcg/dosis y comprendiendo la segunda composición en polvo seco bromuro de umeclidinio en una cantidad de aproximadamente 62,5 mcg/dosis (del catión libre) o 125 mcg/dosis (del catión libre) y/o trifenatato de vilanterol en una cantidad de aproximadamente 25 mcg/dosis (de la base libre).
- 35 13. Un inhalador de polvo seco para su uso según la reivindicación 12, en el que las composiciones de polvo seco se presentan para administración simultánea.
- 40 14. Un inhalador de polvo seco para su uso según la reivindicación 12 o 13, en el que la primera composición de polvo seco comprende además lactosa, y la segunda composición comprende además lactosa y estearato de magnesio en una cantidad de 0,6 % p/p.