



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 332 530**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/60** (2006.01)

**A61K 31/196** (2006.01)

**A61K 31/542** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

**A61P 11/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06707521 .8**

96 Fecha de presentación : **10.03.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1865966**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.12.2007**

54

Título: **El uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos por inhalación en el tratamiento de bronquitis aguda y crónica.**

30

Prioridad: **15.03.2005 IT MI05A0417**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**08.02.2010**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**08.02.2010**

73

Titular/es: **Medestea Research & Production S.p.A.**  
**Via Ribes 5**  
**10010 Colletterto Giacosa, Torino, IT**

72

Inventor/es: **Franzone, Josè, Sebastian;**  
**Bianco, Sebastiano;**  
**Zuccari, Giuseppe y**  
**Omini, Claudio, Franco**

74

Agente: **Justo Bailey, Mario de**

ES 2 332 530 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

El uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos por inhalación en el tratamiento de bronquitis aguda y crónica.

5 Esta invención se refiere al uso de un fármaco antiinflamatorio no esterooidal específico para preparar productos medicinales diseñados para ser administrados mediante inhalación para el tratamiento de la bronquitis no asmática.

10 Las enfermedades pulmonares obstructivas no asmáticas, tal como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), están entre las causas principales de morbilidad y mortalidad en los países occidentales, y esta enfermedad se espera que aumente sustancialmente en las próximas décadas. Los dos factores de riesgo principales para la EPOC son el tabaquismo y la exposición ocupacional a agentes químicos y polvos, y la contaminación atmosférica en general.

15 Los datos epidemiológicos indican que un gran número de pacientes padecen la enfermedad (9,34/1.000 hombres y 7,33/1.000 mujeres), y la carga financiera y social fue estimada en 23.900 millones de dólares en 1993 en los EE. UU. solamente. La importancia de la EPOC, no solamente en términos científicos sino sobre todo desde el punto de vista socioeconómico, está confirmada también por la institución de un proyecto internacional denominado GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) que está diseñado para concienciar a la población mundial de los riesgos derivados de la EPOC y reducir la morbilidad y la mortalidad que entraña. El proyecto está patrocinado por un cierto número de organizaciones públicas y privadas, que incluyen la NHLBI y la OMS ([www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)).

20 Desde el punto de vista del diagnóstico, la definición de EPOC no está universalmente acordada (DM Mannino. Resp. Care 2003; 48: 1185-93); sin embargo, se puede definir como una enfermedad caracterizada por un fallo respiratorio que no es completamente reversible y permanece inalterado durante varios meses (PK Jeffery. Thorax 1998; 53: 129-36). Una característica de los pacientes de EPOC es la presencia crónica de tos y catarro, aunque no todos los pacientes que exhiben estos síntomas desarrollan posteriormente la EPOC. Sin embargo, la presencia de tos y de hipersecreciones bronquiales durante numerosos días al año es a menudo un indicio o aviso de la EPOC.

30 Las vías respiratorias de los pacientes de EPOC se caracterizan también por una presencia considerable de procesos inflamatorios, aunque los fenotipos celulares predominantes y la ubicación anatómica son diferentes de los encontrados en el asma, otra enfermedad pulmonar (PK Jeffery. Thorax 1998; 53: 129-36). Aunque puede haber una superposición marginal de las dos enfermedades en algunos pacientes, el asma y la EPOC son dos trastornos distintos, con características generales muy diferentes en cuanto a su diagnóstico y tratamiento farmacológico (BR Celli y otros, Eur. Respir. J. 2004; 932-46; Am Thoracic Society. Am. Rev Respir. Dis 1991; 152; S77-S121).

35 Estas directrices, emitidas conjuntamente por la ATS (American Thoracic Society) y la ERS (European Respiratory Society), proporcionan información precisa sobre las características específicas de las dos enfermedades, que permiten un diagnóstico diferenciado (BR Celli y otros, Eur. Respir. J. 2004; 932-46), lo cual es necesario para tratar la enfermedad eficazmente.

40 Los indicios distintivos de la EPOC son la aparición en una edad mediana, síntomas que progresan lentamente, un largo historial personal de tabaquismo, flema abundante y de apariciones frecuentes de origen infeccioso, mientras que el asma se caracteriza por una aparición temprana, síntomas variables que están presentes durante la noche o por la mañana temprano, la presencia de alergias, rinitis o eccemas, un historial familiar de la enfermedad y obstrucción bronquial ampliamente reversible (BR Celli y otros, Eur. Respir. J. 2004; 932-46).

45 Como se establece en las directrices de la ATS/ERS, los productos medicinales actualmente disponibles reducen los síntomas pero, como se indica expresamente, "en la actualidad, ningún tratamiento ha modificado la velocidad de decaimiento de la función pulmonar. Se prefiere la vía inhalada" (BR Celli y otros, Eur. Respir. J. 2004; pág. 936).

50 Hay consecuentemente una necesidad evidente de nuevos fármacos para tratar la EPOC, especialmente fármacos que puedan ser usados por inhalación.

55 El ácido acetilsalicílico y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), administrados por la vía de inhalación, son altamente eficaces contra el asma, como se demuestra por el documento EP 0499143 B1.

El documento US 2002/147216 A1 describe la administración por inhalación de talniflumato, ácido flufenámico, ácido niflúmico y ácido mefenámico para el tratamiento de la bronquitis crónica y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

60 El documento WO 2005/018624 A describe el tratamiento de la EPOC usando un inhibidor de p38 quinasa en combinación con otro u otros agentes activos, entre los que se mencionan los NSAID y, específicamente, la aspirina. La inhalación es una vía preferida de administración; sin embargo, no hay ninguna divulgación de que los NSAID indicados sean eficaces solos en tal tratamiento.

65 Basili S. y otros, en Thrombosis Research, 15 de noviembre de 1996, vol. 84, n° 4, páginas 279-284, redactan un estudio en el que la aspirina es administrada por vía oral a pacientes afectados por EPOC, pero no se menciona la inhalación de L-ASA.

Se ha encontrado que la administración por inhalación de la sal de lisina de ácido acetilsalicílico reduce los síntomas de obstrucción bronquial de los pacientes de EPOC; consecuentemente, el objeto de la invención es el uso de la sal de lisina de ácido acetilsalicílico para preparar productos medicinales administrados mediante inhalación para el tratamiento de la bronquitis no asmática.

5

“Vía de inhalación” significa la administración a través de dispositivos adecuados, por medio de la boca y la nariz, de soluciones, suspensiones y polvos de constituyentes activos, a los que se pueden añadir excipientes adecuados.

Las formulaciones son las clásicamente empleadas en la vía de inhalación, que requieren el uso de nebulizadores accionados por pistón o ultrasónicos o cualquier otro nebulizador para la administración de soluciones o suspensiones adecuadas para una terapia de aerosol. Alternativamente, se pueden usar también botes a presión con gases adecuados o líquidos gaseosos que suministran dosis fraccionadas del fármaco. Pueden ser usados también dispositivos adecuados de suministro de polvos.

Esta invención es completamente nueva e inesperada porque, como se mencionó, aunque el asma y la EPOC incluyen ambos el aparato respiratorio, son dos enfermedades completamente distintas, que por encima de todo tienen mecanismos etiopatógenos completamente diferentes (BR Celli y otros, Eur. Respir. J. 2004; 932-46; PK Jeffery. Thorax 1998; 53: 129-36).

Los últimos fármacos para el asma, es decir, los que han encontrado un uso terapéutico más recientemente, tales como los antileucotrienos, y previamente el nedocromilo, no están actualmente recomendados para el tratamiento de la EPOC ([www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com) resumen ejecutivo revisado 8-9-04 pág. 15).

Esta invención ni siquiera está sugerida por la técnica anterior relativa a la interferencia de la aspirina con la producción de esputo en pacientes bronquíticos. De hecho, Inoue H y otros (Fukuoka Igaku Zasshi, 1991; 82(4): 177-80) demostraron que la administración de la aspirina por inhalación reduce el volumen de esputo en pacientes bronquíticos. Este resultado fue confirmado por Tamaoki J. y otros (Am Rev Respir Dis. 1992; 145: 548-52), usando un inhalador de indometacina y evaluando una vez más la reducción del volumen de esputo de pacientes bronquíticos. Sin embargo, los mismos autores, citando un estudio anterior, establecen que la obstrucción pulmonar no está correlacionada con el volumen de esputo producido por el paciente (Openshaw PJM y Turner-Warwick M., Respir Med. 1989; 83: 25-31). Sin embargo, esta invención demuestra sorprendentemente que en pacientes bronquíticos hay una mejora definida de la función pulmonar, con una reducción en los parámetros pro-inflamatorios pulmonares, después de la administración de lisina de ácido acetilsalicílico por medio de un nebulizador. De hecho, como está expresamente establecido por Tamoaki y otros, en su estudio no observaron ninguna variación significativa de la función respiratoria (FEV1) y, por su propia apreciación, la diferencia en la sensación de esfuerzo percibido por los pacientes estaba asociada principalmente a los cambios de factores psicológicos (escala de proporciones de Borg). Además, el mecanismo propuesto por esos autores, a saber, la interferencia con ciclooxigenasas, que es común a ambos fármacos (indometacina y aspirina) y otros NSAID, no pudo ser una predicción de una acción favorable por la sal de lisina de ácido acetilsalicílico sobre los parámetros de la función broncopulmonar en la bronquitis crónica. Sestini P. y otros (Am J Respir Crit Care Med. 1999; 159: 1228-33) informaron recientemente de que la administración de aspirina e indometacina por inhalación generó efectos opuestos en el broncoespasmo inducido por alérgenos en pacientes de asma: la aspirina inhibió la broncoconstricción inmediata inducida por alérgenos, mientras que la indometacina fue ineficaz. Este resultado condujo a la conclusión de que las diferentes actividades de la indometacina y la aspirina en la broncoconstricción de origen alérgico no podrían estar conectadas con una mera interferencia con el sistema de prostaglandinas.

45

El estudio involucró a 4 pacientes con diagnóstico de EPOC según las directrices de la ATS/ERS (BR Celli y otros, Eur. Respir. J. 2004; 23: 932-46), que eran fumadores o antiguos fumadores (> 20 paquetes al año). A los pacientes se les dio instrucciones sobre el uso de un dispositivo de medición del flujo espiratorio de pico (PEF) usando un medidor de flujo de pico, y se les pidió que registraran las mediciones de PEF en un diario. Las mediciones se realizaron 3 veces al día: inmediatamente después de levantarse por la mañana, antes de almorzar y por la noche antes de acostarse. Al menos 3 mediciones diarias de PEF se consideran un buen método para la medición de la función pulmonar (CA. Holcroft y otros, Chest, 2003; 124: 501-10). Se han usado también mediciones de PEF junto con otros ensayos espirométricos para evaluar fármacos potenciales para EPOC (NA. Hanania y otros, Chest, 2003; 124: 834-43). A los pacientes se les dieron instrucciones adecuadas en cuanto a como realizar las mediciones de PEF, y se le pidió que registraran las diversas mediciones y cualesquiera síntomas, correlacionados con la enfermedad o no, en un diario. Antes de comenzar el tratamiento con 900 mg de acetilsalicilato de lisina (equivalentes a 500 mg de ácido acetilsalicílico) dos veces al día, por la mañana y por la tarde, administrados después de la medición del correspondiente PEF, los pacientes interrumpieron todo el tratamiento farmacológico excepto para los broncodilatadores de acción corta de acuerdo con las directrices de ATS/ERS (BR Celli y otros, Eur. Respir. J. 2004; 932-46) como línea de salida del tratamiento. Este tratamiento básico se continuó durante 15 días, durante los cuales se registraron valores del PEF; su valor medio se consideró como el valor de línea de base. Al final del tratamiento de línea de base de 15 días, los pacientes fueron tratados con el fármaco mediante inhalación, como ya se mencionó, y este tratamiento se continuó durante los siguientes 30 días. Se tomaron muestras de esputos al comienzo y al final del tratamiento farmacológico. Dos pacientes que experimentaron el tratamiento por inhalación con acetilsalicilato de lisina presentaron un aumento medio de aproximadamente 8-10 l/min en el PEF, y valores similares en todas las 3 mediciones diarias.

65

Es evidente a partir de estos descubrimientos que la sal de lisina de ácido acetilsalicílico realiza una acción terapéutica definida en la EPOC.

## ES 2 332 530 T3

Es también interesante apreciar que su administración por un nebulizador fue activa no solamente para modificar favorablemente la expectoración de los pacientes durante y después del tratamiento farmacológico, sino también en el tratamiento de pacientes con bronquitis aguda, bronquitis crónica y enfisema.

5 Como la vía de administración de dicha sal de lisina de ácido acetilsalicílico en el tratamiento de la bronquitis no asmática es la vía de inhalación, las formulaciones farmacéuticas preferidas son las que pueden ser usadas por inhalación, especialmente las que permiten un mejor depósito y absorción del fármaco en las estructura pulmonares involucradas en la enfermedad, como los bronquios y bronquiolos, el parénquima pulmonar y todas las células, fluidos y estructuras anatómicas contenidas en ellos.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

# ES 2 332 530 T3

## REIVINDICACIONES

5 1. El uso de la sal de lisina de ácido acetilsalicílico, para preparar productos medicinales administrados por inhalación para el tratamiento de bronquitis no asmática.

2. Uso según la reivindicación 1, en el que bronquitis no asmática significa bronquitis aguda, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfisema.

10 3. Uso según las reivindicaciones anteriores, en el que la vía de inhalación permite la administración de dicha sal de lisina de ácido acetilsalicílico a través de las cavidades nasales y la boca para alcanzar las vías respiratorias pulmonares, el parénquima pulmonar y todas las estructuras anatómicas y fisiopatológicas que contienen.

15 4. Uso según las reivindicaciones anteriores, en el que dicha sal de lisina de ácido acetilsalicílico es administrada mediante un nebulizador en forma de soluciones, suspensiones o polvos utilizables con dispensadores adecuados.

5. Uso según la reivindicación anterior, en el que los dispensadores son botes a presión, dispensadores de polvos, nebulizadores accionados por pistón y dispensadores ultrasónicos adecuados para una terapia de aerosol.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65