

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 894 330**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/215 (2006.01)
A61K 31/616 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2016 PCT/EP2016/082307**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.06.2017 WO17109037**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2016 E 16823002 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.08.2021 EP 3393517**

54 Título: **Ácido acetilsalicílico para uso en el tratamiento de la influenza de moderada a grave**

30 Prioridad:

22.12.2015 EP 15202212

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.02.2022

73 Titular/es:

**VENTALEON GMBH (100.0%)
Wohraer Straße 37
35285 Gemünden, DE**

72 Inventor/es:

**NOCKER, KARLHEINZ;
CANISIUS, SEBASTIAN y
SCHEUCH, GERHARD**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 894 330 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

Ácido acetilsalicílico para uso en el tratamiento de la influenza de moderada a grave

Campo

5 La presente invención se refiere a composiciones que se inhalan para su uso en el tratamiento de la influenza de moderada a grave.

Antecedentes

10 La influenza, a veces denominada como “la gripe”, es una infección vírica aguda y altamente contagiosa del tracto respiratorio causada por un grupo de virus de ARN de la familia Orthomyxoviridae, más concretamente los virus de la influenza A, B y C. Los dos primeros tipos son responsables de los brotes epidémicos y pandémicos anuales de la enfermedad. El tipo C causa infecciones más leves que no causan epidemias y no tienen un impacto en la salud pública tan severo como los tipos A y B. La influenza se caracteriza típicamente por la aparición repentina de malestar general peculiar (sentirse mal), fatiga, tos (generalmente seca), dolor de cabeza, dolores musculares y articulares y, con mayor frecuencia fiebre, así como inflamaciones de las membranas mucosas del tracto respiratorio, detectable como dolor de garganta y/o secreción nasal.

15 Las formas leves de influenza –es decir, aguda pero sin complicación- generalmente duran solo unos pocos días, no requieren la hospitalización del paciente (la llamada enfermedad ambulatoria) y, a menudo, son autolimitadas, de modo que la mayoría de las personas se recuperan por sí mismas de un brote de influenza. Sin embargo, también existen formas más graves que se caracterizan por un mayor nivel de intensidad en la mayoría o en todos los síntomas y que pueden causar complicaciones, a veces fatales, como neumonía viral o infecciones bacterianas secundarias. La influenza grave y las complicaciones debidas a la infección, incluidas la hospitalización y la muerte, pueden ocurrir en personas de edad avanzada, en personas muy jóvenes, en personas con afecciones médicas subyacentes (que incluyen enfermedades pulmonares y cardíacas, diabetes mellitus e inmunosupresión), pero también en personas previamente sanas. Y sigue habiendo un gran número de personas que requieren tratamiento hospitalario y/o mueren a causa de la enfermedad cada año: en todo el mundo, estas epidemias anuales provocan entre tres y cinco millones de casos de enfermedad grave y de aproximadamente 250.000 a 500.000 muertes según los informes de la OMS. Además, la gripe representa aproximadamente el 10% de las bajas laborales por enfermedad en Europa. Además, una serie de afecciones médicas primarias, como diabetes, EPOC u otras enfermedades pulmonares crónicas, pueden empeorar cuando el paciente padece además una infección por influenza, que a menudo también requiere tratamiento hospitalario. Por lo tanto, la influenza presenta serios problemas económicos y de salud pública.

30 Aunque las epidemias de influenza ocurren casi todos los años en climas templados, la tasa y la gravedad de la enfermedad causada pueden variar sustancialmente de un año a otro. La gravedad de las epidemias anuales se ve afectada por varios factores, que incluyen los tipos, subtipos y cepas de la circulación (por ejemplo, la gripe aviaria es con frecuencia más grave, ya que hay poca inmunidad natural en los seres humanos) y/o el nivel de anticuerpos protectores en la población afectada (p. ej., pueden estar presentes niveles más bajos en poblaciones jóvenes y de edad avanzada o en pacientes con deterioro de la función del sistema inmunológico).

40 A pesar de los importantes esfuerzos de investigación en las últimas décadas, solo hay pocos medicamentos disponibles contra los virus de la influenza, p. ej., derivados de adamantano como amantadina y rimantadina (que inhiben la replicación de los virus de influenza tipo A, pero no B); e inhibidores de la neuraminidasa, como el oseltamivir administrado por vía oral y el zanamivir inhalable (que bloquea la neuraminidasa, una enzima viral común en ambos virus de la influenza A y B). Todos estos medicamentos están dirigidos contra el virus como tal. El problema con este enfoque es que las resistencias se pueden desarrollar con relativa rapidez. Por ejemplo, entre mayo y septiembre de 2011 se informó de un grupo generalizado de virus H1N1 resistentes en Australia y existe un gran temor a cerca de una circulación aún más amplia de cepas de influenza resistentes a múltiples fármacos. Además de los problemas de resistencia, las terapias actuales tienen una capacidad limitada para modificar el curso de la enfermedad cuando se inician después de las 48 h de la enfermedad. Además, la terapia estándar con oseltamivir no es suficientemente eficaz en pacientes hospitalizados gravemente afectados. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de medicamentos contra la influenza nuevos y eficaces, especialmente de los antivirales con mecanismos de acción novedosos.

50 Por ejemplo, un enfoque en la técnica anterior era no dirigirlo frente al virus, sino en su lugar a sus células hospedadoras, ya que debido a los genomas generalmente muy pequeños de los virus y la capacidad de codificación limitada asociada con ellos, todos los virus dependen en gran medida de las funciones de las células de su hospedador para la mayoría de las funciones necesarias para su replicación. Al influir en tales funciones celulares de la célula huésped, es posible afectar negativamente a la replicación viral, ya que no existe posibilidad de adaptación del virus (p. ej., en particular por mutación) para reemplazar la función celular que falta. Este concepto ya se ha probado en virus de la influenza A usando sustancias inhibitoras relativamente inespecíficas contra quinasas celulares y metiltransferasas (Scholtissek y Müller, Arch. Virol. 119, 111-118, 1991).

55 El documento WO 2009/089822 A2 al igual que el WO 2004/060360 A1 describen el uso de ácido acetilsalicílico (AAS) o su derivado de sal de acetilsalicilato de D,L-lisina • glicina (LASAG) en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades virales como la influenza. Se dice que el AAS inhibe el factor de transcripción NF-κB en las células huésped, lo que

da lugar a que los componentes virales esenciales permanezcan en el núcleo de la célula huésped con el efecto de que ya no se pueden incorporar a las partículas virales, de modo que se inhibe la replicación del virus. El documento WO 2004/060360 A1 describe además una composición farmacéutica formulada para administración bronquial por medio de un aerosol y propone una dosis diaria de AAS para seres humanos en el intervalo de 0,1 a 70 mg, según se deriva de estudios en animales. El documento WO 2009/089822 A2 prueba dosis de hasta 350 mg de LASAG (que corresponden a 175 mg de AAS) administradas en una única inhalación a un pequeño grupo de cuatro seres humanos que padecían infecciones bronquiales no especificadas.

Del mismo modo, también Mazur y cols. describen que el AAS bloquea eficazmente la replicación del virus de la influenza in vitro e in vivo por un mecanismo que implica la expresión alterada de factores proapoptóticos, la posterior inhibición de la activación de la caspasa así como el bloqueo de la exportación nuclear de ribonucleoproteínas virales mediada por caspasa ("Acetylsalicylic acid (ASA) blocks influenza virus propagation via its NF- κ B-inhibiting activity"; Cellular Microbiology (2007) 9(7), 1683-1694). Haciendo referencia a otra técnica anterior (en la que los pacientes que padecían dosis altas dependientes de beclometasona recibieron acetilsalicilato de lisina (LASA) inhalable en combinación con furosemda), Mazur sugiere que el AAS inhalable no mostró efectos secundarios tóxicos y concluye que, por lo tanto, los fármacos en aerosol a base de salicilato existentes pueden ser adecuados como agentes anti-influenza.

La entrada del Registro de Ensayos Clínicos de la UE con número EudraCT: 2012-004072-19 describe el uso de ácido acetilsalicílico (AAS) o su derivado de sal de acetilsalicilato de D,L-lisina • glicina (LASAG) en el tratamiento por inhalación 3 veces al día de pacientes hospitalizados debido a influenza o al menos sospecha de influenza, o debido a otras afecciones médicas que empeoraron por ella (p. ej., diabetes, EPOC, otras enfermedades pulmonares crónicas). El estudio usa una solución de LASAG comercialmente disponible (500 mg de Aspirina i.v.) con una concentración de AAS de 500 mg/ml. Este producto generalmente está destinado para inyección en el tratamiento de síntomas de dolor como migrañas y para eventos miocárdicos (es decir, no como medicamento antivírico inhalable contra la influenza).

Sin embargo, los documentos de la técnica anterior guardan silencio sobre el tratamiento, en particular, de formas más graves de influenza, o sobre el tratamiento de afecciones médicas primarias que empeoran con las infecciones por influenza, o sobre las mejoras de los tratamientos estándar actuales contra la influenza, destinados a superar los inconvenientes mencionados anteriormente. En particular, ninguno de los documentos de la técnica anterior previos describe una dosis específica, ya sea una dosis única o una dosis diaria, para tratar a pacientes que padecen formas más graves de influenza como se define en esta memoria. Por tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar un compuesto y/o una composición para su uso en el tratamiento de la influenza, en particular de la influenza de moderada a grave. Se harán evidentes objetivos adicionales según la siguiente descripción que incluyen los ejemplos y las reivindicaciones de la patente.

Sumario de la invención

En un primer aspecto, la invención proporciona ácido acetilsalicílico (AAS) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica que comprende AAS o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de un paciente (p. ej., un ser humano) que padece una infección por el virus de la influenza de moderada a grave y/o un síntoma o afección asociada con esta (más específicamente, síntomas o afecciones tales como congestión nasal, dolor de garganta, tos, fiebre, fatiga, dolor de cabeza y mialgias), en donde dicho uso comprende la administración de una composición que comprende AAS o una sal farmacéuticamente aceptable de este al paciente por inhalación a una dosis diaria de AAS de al menos aproximadamente 600 mg, por ejemplo, a una dosis diaria de AAS de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 2.000 mg, o de aproximadamente 960 mg a aproximadamente 1.440 mg, o de aproximadamente 1.080 mg a 1.320 mg, o aproximadamente 1.200 mg. En un aspecto, la influenza puede estar causada por un virus de influenza A o un virus de influenza B.

La administración de la dosis diaria puede comprender la administración de hasta cuatro dosis únicas con un intervalo de dosificación de al menos 4 horas. Además, se puede administrar un total de al menos 9 dosis únicas durante un curso de tratamiento de al menos 3 días, que usa una dosis única de aproximadamente 400 mg de AAS; p.ej., 15 dosis únicas en un curso de tratamiento de 5 a 6 días.

La composición se administra por inhalación; por ejemplo, en forma de una solución acuosa que usa un nebulizador de chorro o un nebulizador de malla vibratoria. Con el fin de permitir una buena solubilidad, el AAS se puede proporcionar en forma de su sal de acetilsalicilato de D,L-lisina • glicina (LASAG). Por ejemplo, la composición se puede proporcionar en forma de polvo para reconstitución, que se puede disolver antes de la inhalación para formar una solución acuosa con una concentración de LASAG de 100 mg/ml a 400 mg/ml, o con una concentración de AAS de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml. Una dosis única de la solución acuosa puede tener p. ej. un volumen de aproximadamente 3 ml a aproximadamente 5 ml, preferiblemente de 4 ml, una concentración de LASAG de aproximadamente 200 mg/ml y una concentración de AAS de aproximadamente 100 mg/ml.

El nebulizador de chorro o el nebulizador de malla vibratoria se pueden adaptar para administrar la solución acuosa a un flujo inspiratorio controlado y/o a un volumen inspiratorio controlado; p. ej. un flujo inspiratorio controlado de aproximadamente 200 ml/s y/o un volumen inspiratorio controlado de aproximadamente 800 ml. Normalmente, esto

permite que se administre una dosis única en el transcurso de aproximadamente 90 a aproximadamente 105 respiraciones dentro de un tiempo de administración de aproximadamente 12 a aproximadamente 14 minutos.

5 En un aspecto de la invención, el paciente puede ser un ser humano y puede ser hospitalizado debido a la infección por el virus de la influenza y/o a un síntoma o afección asociada con esta (p. ej., congestión nasal, dolor de garganta, tos, fiebre, fatiga, dolor de cabeza y mialgias).

Resumen de las figuras

Fig.1: Cuestionario del paciente sobre los 7 síntomas clínicos de la influenza para evaluar una puntuación compuesta de síntomas (CSS) de acuerdo con la invención al inicio del estudio y durante el tratamiento

10 Fig.2: Gráfico de estimación de Kaplan-Meier de la función de distribución de supervivencia a lo largo del tiempo hasta el alivio T1 para el tratamiento con placebo *versus* LASAG para pacientes que tienen influenza moderada o grave (CSS ≥ 14)

Fig.3: Gráfico de estimación de Kaplan-Meier de la función de distribución de supervivencia a lo largo del tiempo hasta el alivio T1 para el tratamiento con placebo *versus* LASAG para pacientes que tienen influenza grave (CSS ≥ 17)

Descripción detallada de la invención

15 En un primer aspecto, la invención proporciona ácido acetilsalicílico (AAS) o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de un paciente que padece una infección por el virus de la influenza de moderada a grave y/o un síntoma o afección asociada con esta, en donde el uso comprende la administración de una composición que comprende AAS o una sal farmacéuticamente aceptable de este al paciente por inhalación a una dosis diaria de AAS de al menos aproximadamente 600 mg. De acuerdo con este aspecto, se proporciona un uso novedoso del ácido acetilsalicílico (AAS) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que es el uso del compuesto para el tratamiento de un paciente que padece una infección por el virus de la influenza de moderada a grave y/o un síntoma o afección asociada con esta, que comprende la administración de una composición que comprende AAS o una sal farmacéuticamente aceptable de este al paciente por inhalación a una dosis diaria de AAS de al menos aproximadamente 600 mg. El nuevo uso también se puede expresar como el uso de ácido acetilsalicílico (AAS) o una sal farmacéuticamente aceptable de este para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un paciente que padece una infección por el virus de la influenza de moderada a grave y/o un síntoma o afección asociado con ésta administrando una composición que comprende AAS o una sal farmacéuticamente aceptable de este al paciente por inhalación a una dosis diaria de AAS de al menos aproximadamente 600 mg. Los síntomas o afecciones asociados con una infección por el virus de la influenza de moderada a grave incluyen, por ejemplo, congestión nasal, dolor de garganta, tos, fiebre, fatiga, dolor de cabeza y mialgias.

Un ejemplo de una forma de sal farmacéuticamente aceptable de AAS es la sal de lisina del compuesto, opcionalmente en combinación con glicina (LASAG).

35 En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende ácido acetilsalicílico (AAS) o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de un paciente que padece una infección por el virus de la influenza de moderada a grave y/o un síntoma o afección asociada con esta, en donde el uso comprende la administración de la composición por inhalación a una dosis diaria de AAS de al menos aproximadamente 600 mg. De acuerdo con este aspecto, se proporciona un uso novedoso de una composición que comprende ácido acetilsalicílico (AAS) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que es el uso de la composición para el tratamiento de un paciente que padece una infección por el virus de la influenza de moderada a grave y/o un síntoma o afección asociado con esta, que comprende la administración de la composición al paciente por inhalación a una dosis diaria de AAS de al menos aproximadamente 600 mg. El uso novedoso también se puede expresar como el uso de dicha composición para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un paciente que padece una infección por el virus de la influenza de moderada a grave y/o un síntoma o afección asociada con esta mediante la administración de la composición al paciente por inhalación a una dosis diaria de AAS de al menos aproximadamente 600 mg.

En un aspecto, la dosis diaria de AAS es de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 2.000 mg, o de aproximadamente 960 mg a aproximadamente 1.440 mg o de aproximadamente 1.080 mg a 1.320 mg. Por ejemplo, la dosis diaria puede ser de aproximadamente 1.100 mg, 1.150 mg, 1.200 mg, 1.250 mg, 1.300 mg; en particular aproximadamente de 1.200 mg.

50 Como se usa en esta memoria, el término "dosis" se refiere a la dosis administrada nominalmente a menos que se especifique lo contrario; por ejemplo, la cantidad de fármaco contenida en una unidad de dosis única específica que se carga o llena en un dispositivo de inhalación con el fin de ser administrada al paciente, sin tener en cuenta las pérdidas inherentes durante la administración (como pérdidas en el dispositivo, pérdidas en la exhalación o similar). En particular, las fracciones de dosis específicas, como la dosis pulmonar o la dosis alveolar (es decir, la deposición en los pulmones y la deposición en los alvéolos) son solo parte de la dosis administrada.

5 En una realización específica, el paciente que padece una infección por el virus de la influenza de moderada a grave y/o un síntoma o afección asociada con esta es un ser humano. Sin embargo, teniendo en cuenta el mecanismo de acción asumido actualmente, más concretamente, la inhibición del factor de transcripción NF- κ B en las células huésped por el AAS, que inhibe de este modo la replicación del virus - no hay duda de que el tratamiento también sería igualmente exitoso en otros grupos de pacientes. p. ej. mamíferos y/o ganado productivo, siempre que el virus requiera dicho factor de transcripción en las células hospedadoras para su replicación.

10 En una realización específica adicional, el paciente humano es hospitalizado debido a la infección por el virus de la influenza y/o a un síntoma o condición asociada con esta. La hospitalización es comúnmente más necesaria para los pacientes que padecen una infección por el virus de la influenza de moderada a grave, ya que la influenza de moderada a grave comúnmente se caracteriza por un nivel de intensidad más alto de la mayoría, si no todos, de los síntomas, muy a menudo con fiebres ≥ 38 °C (medido por vía oral), incluso en adultos, y una clara sensación de malestar general que normalmente deja incapaz al paciente para realizar sus actividades cotidianas.

Naturalmente, los límites entre las formas leves de influenza y las formas más intensas, la influenza moderada a grave, son fluidos y pueden cambiar según el paciente específico y su experiencia personal.

15 Como se usa en esta memoria, las formas de influenza moderada y grave se definen mediante la denominada puntuación compuesta de síntomas (CSS), que se calcula en función de siete síntomas de influenza comunes y la calificación del paciente para cada uno de ellos en un cuestionario de síntomas de influenza (como se muestra en la Figura 1). Los síntomas clínicos de la influenza usados para el cálculo son congestión nasal, dolor de garganta, tos, dolores/mialgia (dolor en las extremidades y/o músculos), fatiga/agotamiento, dolores de cabeza, así como
20 fiebre/escalofríos/sudoración. Estos se clasifican en una escala de 4 puntos que van desde 0 = no presente, como antes de la influenza, pasando por 1 = leve y 2 = moderada a 3 = grave. Las siete calificaciones se suman para proporcionar una puntuación compuesta de síntomas (CSS; valor máximo de 21); al inicio del estudio con el fin de definir la gravedad de la infección, y también durante el tratamiento, antes de cada administración de dosis única con el fin de seguir el progreso del alivio de los síntomas. En principio, cuanto mayor sea el valor de CSS, más grave será
25 la infección. Los valores de CSS de referencia de 14 o mayores y menores de 17 se consideran formas moderadas de influenza, mientras que los valores de CSS de referencia de 17 o mayores se consideran formas graves de influenza. Los valores iniciales de CSS por debajo de 14 se consideran formas más leves de influenza.

30 Se considera que los pacientes no tienen síntomas o están curados si al menos 5 de los 7 síntomas clínicos de la influenza anteriores se califican con 0 o 1 en el cuestionario de síntomas de la influenza sin el uso de medicamentos de alivio, como analgésicos, y permanecen así durante al menos 24 ± 2 horas.

35 De manera sorprendente, los inventores descubrieron que, a pesar de la preocupación general de que tales dosis serían poco tolerables, las altas dosis administradas por inhalación en un estudio clínico controlado eran capaces de tratar a pacientes que padecían influenza moderada o grave, p. ej. reduciendo los tiempos de alivio de los síntomas clínicos de la influenza en un grupo de pacientes que recibieron AAS en forma de LASAG (congestión nasal; dolor de garganta; tos; dolores/mialgia; fatiga; dolores de cabeza y fiebre/escalofríos/sudoración) en comparación con el placebo (solución salina al 0,9%), sin efectos adversos destacables.

40 También fue sorprendente y totalmente inesperado el hallazgo de que estos grupos específicos de pacientes, es decir, pacientes que padecen síntomas moderados o graves como se define en esta memoria, se podrían tratar eficazmente con AAS inhalado en el régimen de dosificación especificado y respondieron tan bien, como para experimentar un alivio sustancialmente acelerado de los síntomas en el grupo de LASAG en comparación con el grupo del placebo.

45 Esto es particularmente sorprendente considerando el hallazgo de que para los pacientes con otras formas de influenza, que exhiben una puntuación compuesta de síntomas (CSS) por debajo de 14, no se observaron diferencias significativas entre el grupo de LASAG y el grupo del placebo en términos del tiempo requerido para el alivio de los síntomas clínicos de la influenza; por ejemplo, pacientes con un CSS por debajo de 14 que fueron hospitalizados principalmente debido a una afección médica primaria como diabetes, EPOC u otra enfermedad pulmonar crónica que empeoró con la infección por influenza.

50 El hallazgo de que, en particular, aquellos pacientes que padecen influenza de moderada a grave (CSS ≥ 14 y < 17 o CSS ≥ 17) se benefician del uso por inhalación de ácido acetilsalicílico (AAS) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, contrasta con la expectativa común de que, por lo general, una terapia específica proporcionará alivio a una enfermedad hasta un cierto nivel y luego puede fallar en hacerlo cuando la intensidad de la enfermedad aumente aún más, pero generalmente no al revés.

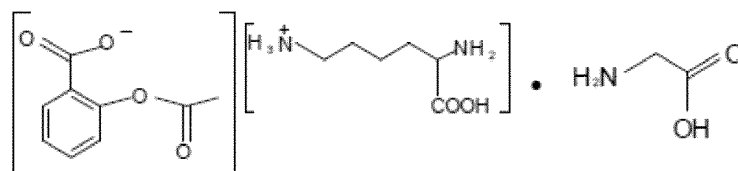
55 En una realización, la administración de la dosis diaria comprende la administración de hasta cuatro dosis únicas en un intervalo de dosificación de al menos 4 horas; p. ej. 4 dosis únicas cada 5 h y un período de sueño de 9 h, o 3 dosis únicas cada 7 h y un período de sueño de 10 h. En otras palabras, el uso de la composición de acuerdo con la invención comprende la administración de la dosis diaria en forma de hasta cuatro dosis únicas con un intervalo de dosificación de al menos 4 horas.

En una realización adicional, se administra un total de al menos 9 dosis únicas durante un curso de tratamiento de al menos 3 días. En una realización más, se administra un total de al menos 9 dosis únicas durante un curso de

tratamiento de al menos 3 días, y una dosis única es de aproximadamente 400 mg de AAS. En otras palabras, el uso de la composición de acuerdo con la invención comprende la administración de un total de al menos 9 dosis únicas durante un curso de tratamiento de al menos 3 días, y una dosis única es de 400 mg de AAS. Por ejemplo, se pueden administrar un total de 15 dosis únicas durante un curso de tratamiento de 5 días, lo que proporciona típicamente una inhalación por la mañana, una inhalación al mediodía y una por la noche. Cuando el tratamiento comienza el día 1 con una inhalación al mediodía o por la noche (p. ej., porque el paciente fue a ver al médico por la mañana o durante el día antes de comenzar el tratamiento), las 15 dosis únicas también se pueden administrar durante un curso de tratamiento de 6 días, de modo que cualquier inhalación de la mañana y del mediodía omitidas el día 1 se administren en su lugar el día 6, con el fin de completar el tratamiento con 15 dosis únicas.

Cabe señalar que, si bien se prefieren los tratamientos con al menos 9 dosis únicas administradas en un curso de al menos 3 días con el fin de garantizar la recuperación más rápida y completa del paciente posible, esto no se debe malinterpretar de tal manera que otros esquemas más cortos que empleen dosis inhaladas diarias de AAS de al menos 600 mg en el tratamiento de la influenza de moderada a grave no entrarían dentro del alcance de la invención. Como puede ser el caso específico de un paciente, p. ej. siete inhalaciones, cinco inhalaciones o incluso inhalaciones únicas pueden tener ya éxito y/o proporcionar beneficios clínicamente relevantes para el paciente que sufre de influenza moderada a grave.

Como se mencionó anteriormente, el AAS se puede proporcionar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una realización preferida, la composición para el uso de acuerdo con la invención proporciona el ácido acetilsalicílico (AAS) en forma de su sal de acetilsalicilato de D, L-lisina • glicina (LASAG):



LASAG es un polvo blanco que se disocia fácilmente en AAS y los dos aminoácidos lisina y glicina al disolverse en un medio acuoso, lo que da como resultado una solución incolora e inodora de pH 5,9. El beneficio de emplear LASAG en lugar de AAS como tal en el uso de acuerdo con la invención es la solubilidad mejorada de la sal en comparación con el AAS (solubilidad de LASAG aproximadamente del 40% o más; véase p. ej. el documento US 4265888 A).

Opcionalmente, se usa un grado de LASAG que comprende aproximadamente el 50% en peso de AAS, tal como Aspirina® i.v.

En una realización específica, la composición de LASAG se puede proporcionar en forma de un polvo para reconstitución; es decir, un polvo destinado a ser reconstituido/disuelto en un medio acuoso, como agua para inyección, solución salina o tampones acuosos. En una realización específica adicional, esta composición de LASAG se puede proporcionar en forma de un polvo para reconstitución en una solución acuosa con una concentración de LASAG de 100 mg/ml a 400 mg/ml, o con una concentración de AAS de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml; es decir, las concentraciones de LASAG en la solución reconstituida pueden ser, por ejemplo, aproximadamente de 100 mg/ml, 150 mg/ml, 200 mg/ml, 250 mg/ml, 300 mg/ml, 350 mg/ml o 400 mg/ml, en particular 200 mg/ml; que pueden corresponder a concentraciones de AAS en la solución reconstituida de aproximadamente 50 mg/ml, 75 mg/ml, 100 mg/ml, 125 mg/ml, 150 mg/ml, 175 mg/ml o 200 mg/ml, en particular 100 mg/ml.

Una composición de LASAG ejemplar que está comercialmente disponible y es adecuada para el uso de acuerdo con la invención es Aspirina® i.v. (anteriormente Aspisol®), que comprende LASAG a una concentración de 200 mg/ml después de una correcta reconstitución, lo que equivale a una concentración de AAS de 100 mg/ml. A estas concentraciones, es decir, cuando se emplean soluciones que comprenden LASAG a una concentración de 200 mg/ml y AAS a una concentración de 100 mg/ml, una dosis única administrada ejemplar de la solución acuosa puede tener un volumen, o dosis de llenado, de aproximadamente 3 ml a aproximadamente 5 ml, preferiblemente 4 ml. Este volumen o dosis de llenado es la cantidad que se carga en un nebulizador antes de un tratamiento de inhalación.

Se debe entender que en los casos en donde se usa la sal de LASAG (en lugar de AAS como tal), las dosis y/o concentraciones con respecto al AAS son valores teóricos basados, p. ej. en el supuesto de disociación completa del LASAG y calculados en base a las proporciones específicas de lisina, glicina y AAS en el LASAG.

En una realización, la composición para usar de acuerdo con la invención, y en particular las soluciones acuosas de AAS o preferiblemente de LASAG como se describe anteriormente, se administra usando un nebulizador, es decir, un dispositivo de administración de fármacos comúnmente usado para administrar composiciones líquidas al sistema respiratorio de un paciente en la forma de una neblina inhalable de gotitas. En una realización específica, se usa un nebulizador de chorro o un nebulizador de malla vibratoria. En otras palabras, el uso de la composición de acuerdo con la invención comprende la administración de la composición usando un nebulizador de chorro o un nebulizador de malla vibratoria. Alternativamente, también se puede usar otro tipo de nebulizador, tal como un nebulizador ultrasónico o un inhalador de niebla fina. En una realización adicional, el nebulizador de chorro o el nebulizador de

5 malla vibratoria está adaptado para administrar la solución acuosa a un flujo inspiratorio controlado y/o un volumen inspiratorio controlado.

5 El flujo inspiratorio (o velocidad de flujo inspiratorio) puede oscilar de aproximadamente 150 ml/s y aproximadamente 300 ml/s; p.ej. 150 ml/s, 200 ml/s, 250 ml/s o 300 ml/s, en particular 200 ml/s. Son recomendables estas velocidades de flujo relativamente lentas debido a la disminución de la deposición del fármaco por impactación en la región orofaríngea, lo que puede disminuir los efectos secundarios indeseables.

10 El volumen inspiratorio puede oscilar de 500 ml a 1.500 ml; p. ej. 500 ml, 600 ml, 700 ml, 800 ml, 900 ml, 1.000 ml, 1.100 ml, 1.200 ml, 1.300 m, 1.400 ml o 1.500 ml, en particular 800 ml. Los volúmenes inspiratorios más grandes en combinación con velocidades de flujo inspiratorio lentas favorecen típicamente la deposición alveolar y, por lo tanto, se prefieren; sin embargo, el volumen se seleccionará de forma que sea tolerable y se pueda ser inhalar cómodamente incluso por pacientes que padecen influenza de moderada a grave, que a menudo se ven afectados por tos intensa. En una realización preferida, el volumen inspiratorio varía de 700 ml a 1.000 ml, p. ej. 800 ml. Por supuesto, dependiendo del tamaño y la condición física del paciente, también se pueden usar volúmenes más pequeños.

15 En una realización específica, el nebulizador de chorro o el nebulizador de malla vibratoria está adaptado para administrar la solución acuosa a un flujo inspiratorio controlado de aproximadamente 200 ml/s y/o un volumen inspiratorio controlado de aproximadamente 800 ml. Estos ajustes se pueden lograr, p. ej., usando el nebulizador AKITA® JET o el nebulizador AKITA® Apixneb® y ajustando el tiempo de inhalación a 4 segundos y el volumen inspiratorio en 800 ml; por lo tanto, los dispositivos guiarán y ayudarán al paciente a realizar maniobras de inhalación controladas y optimizadas. Usando este enfoque de inhalación por flujo y/o volumen controlados, el AAS y/o su sal farmacéuticamente aceptable, como LASAG, se dirige selectivamente a regiones pulmonares diana predefinidas como los alvéolos de los pulmones.

20 Usando ajustes con un flujo inspiratorio de 200 ml/s y un volumen inspiratorio de 800 ml, es posible administrar una dosis única al paciente a lo largo del transcurso de aproximadamente 90 a aproximadamente 105 respiraciones dentro de un tiempo de administración de aproximadamente 12 a aproximadamente 14 minutos, p. ej. en unos 13 minutos.

25 En una realización específica, los pacientes inhalan aproximadamente 4 ml de una solución acuosa que comprende LASAG a una concentración de aproximadamente 200 mg/ml (que corresponde a una concentración de AAS de 100 mg/ml) en forma nebulizada a lo largo del transcurso de 96 respiraciones con el fin de lograr la dosis única administrada de aproximadamente 400 mg de AAS. Se puede establecer este número de respiraciones como un valor fijo en los dispositivos AKITA® y también se puede mostrar y/o "contar hacia atrás" para el paciente durante la administración de una dosis única, junto con una fase inspiratoria fija y una fase espiratoria de 4 segundos cada una, de manera que estas 96 respiraciones den como resultado una duración de aproximadamente 12,8 minutos para la administración de una dosis única de 400 mg de AAS (4 ml de 100 mg/ml de AAS), a menos que el paciente requiera pausas durante el tratamiento de inhalación.

35 Con respecto a la dosificación y la deposición en los pulmones y/o los alvéolos en particular, se debe tener en cuenta que estas fracciones de deposición pueden variar con, p. ej., el tipo de fármaco (AAS, LASAG u otros derivados de AAS, como otras sales de AAS farmacéuticamente aceptables) y/o la concentración de la solución del fármaco. Por lo tanto, cuando se trabaja, p. ej. con una solución de fármaco de una concentración diferente y/o un derivado de AAS diferente, el comportamiento de nebulización específico de la formulación de AAS en cuestión puede cambiar de modo que la dosis administrada se puede tener que volver a calcular y ajustar en consecuencia.

40 En un aspecto específico de la invención, la infección por influenza es causada por un virus de influenza A o un virus de influenza B.

45 Además de tratar la infección por influenza como tal, las administraciones de AAS por inhalación de acuerdo con la invención -que usan opcionalmente AAS en forma de derivados de AAS tales como sales farmacéuticamente aceptables como LASAG - también se pueden usar con el propósito de tratar a pacientes que padecen un síntoma o afección asociada con la infección por el virus de la influenza, más concretamente, un síntoma o afección que se puede seleccionar entre congestión nasal, dolor de garganta, tos, fiebre, fatiga, dolor de cabeza y mialgias. Por ejemplo, la administración de AAS por inhalación de acuerdo con la invención se puede usar para tratar la tos severa inducida por la influenza, p. ej. donde esta tos no aparece o no está suficientemente controlada por otros supresores de la tos. Alternativamente, la administración de AAS por inhalación de acuerdo con la invención se puede usar para tratar la fatiga, fiebre y/o mialgias inducidas por la influenza.

50 En otro aspecto, las administraciones de AAS por inhalación de acuerdo con la invención también se pueden usar en el tratamiento de pacientes que padecen una forma moderada o grave de influenza (CSS ≥ 14 y < 17 o CSS ≥ 17) y una o más de otras enfermedades o afecciones médicas primarias que empeoran/se exacerban por una infección de influenza. Los ejemplos de tales enfermedades o afecciones incluyen, pero no se limitan a, diabetes, EPOC y otras enfermedades pulmonares crónicas. Independientemente de la presencia de una enfermedad o afección médica primaria, todos los pacientes incluidos en el estudio que mostraban una forma de influenza de moderada a grave (CSS ≥ 14 y < 17 o CSS ≥ 17) fueron tratados con éxito mediante la administración de una composición que comprendía AAS o una sal farmacéuticamente aceptable de este a los pacientes por inhalación a una dosis diaria de AAS de al menos

600 mg; p.ej. lo que da como resultado tiempos significativamente más cortos de alivio de los síntomas clínicos de la influenza en el grupo de LASAG en comparación con el grupo del placebo.

Ejemplos

Ejemplo 1: Seguridad clínica

- 5 En un entorno clínico controlado, 38 adultos sanos recibieron dosis únicas de solución salina al 0,9% como placebo o hasta 750 mg de AAS por inhalación (placebo n = 10, AAS n = 28). El AAS se administró en forma de una solución líquida acuosa que comprendía LASAG a una concentración de aproximadamente 200 mg/ml, que corresponde a una concentración de AAS de aproximadamente 100 mg/ml, usando el dispositivo AKITA® Apixneb® a una velocidad de flujo inspiratorio controlado de 250 ml/s y volumen controlado de 800 ml.
- 10 Como resultado, las dosis administradas fueron en general bien toleradas; no se observaron eventos graves o efectos adversos graves y ninguno de los sujetos participantes interrumpió el estudio. Los efectos adversos emergentes del tratamiento que se produjeron con más frecuencia fueron irritación de garganta relacionada con el fármaco y tos productiva, así como las reacciones en el sitio de punción de los vasos debido a los procedimientos de diagnóstico. Aunque se produjo una mayor tasa de irritación de la garganta con dosis más altas, no se observó ningún efecto sobre los parámetros de las pruebas de función pulmonar. La intensidad máxima de la mayoría de los efectos adversos se calificó como "leve"; con sólo 2 sujetos que informaron efectos adversos "moderados" y ningún efecto adverso "grave". Además, todos los efectos adversos emergentes del tratamiento se "resolvieron/recuperaron" al final del estudio.
- 15

Ejemplo 2: Estudio clínico de fase II sobre seguridad y eficacia de LASAG inhalado y Placebo en pacientes adultos hospitalizados con influenza moderada a grave

- 20 En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo con aproximadamente 110 pacientes inscritos, se evaluó el LASAG inhalado frente a la inhalación de placebo en pacientes adultos que fueron hospitalizados debido a influenza de moderada a grave y/o una influenza causada por un empeoramiento de otra afección médica primaria (p. ej., diabetes, EPOC u otras enfermedades pulmonares crónicas). De estos 110 pacientes inscritos, 81 fueron confirmados mediante una prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR)
- 25 de estar infectados con un virus de la influenza y recibieron al menos una inhalación de LASAG o placebo. Cabe señalar que aunque el AAS es el compuesto activo como se explicó anteriormente, el término inhalación de LASAG o grupo LASAG se usa en todo este estudio que se describe a continuación.

- 30 Se inscribieron en el estudio pacientes, de 18 a 80 años, que informaron el inicio de la enfermedad menos de 120 horas (idealmente menos de 72 horas) antes de la primera aplicación del fármaco del estudio, que mostraron al menos un síntoma respiratorio (congestión nasal, dolor de garganta o tos), así como al menos un síntoma constitucional (dolores/mialgia, fatiga, dolor de cabeza o fiebre/escalofríos/sudor) y que además tenían fiebre de $\geq 38,0$ °C (por vía oral) o $\geq 38,5$ °C (por vía rectal o timpánica) en el momento del cribado o cualquier tiempo durante las 48 horas previas a la selección. La infección por influenza se volvió a confirmar mediante una prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR).

- 35 Los principales criterios de exclusión incluyeron embarazo, alergias/hipersensibilidad a LASAG o AAS, ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) debido a inestabilidad respiratoria, incapacidad para respirar con un nebulizador, evidencia o sospecha de una enfermedad infecciosa aguda que no es influenza, así como vacunas contra influenza con vacuna de virus vivo atenuado en las 4 semanas previas al estudio.

Durante el estudio, los pacientes recibieron inhalaciones tres veces al día de cualquiera de:

- 40 a) una dosis de llenado de 4 ml que comprende 800 mg de LASAG (equivalente a 400 mg de AAS), o
b) una dosis de llenado de 4 ml de placebo, es decir, solución salina al 0,9% (NaCl al 0,9%).

Antes de cada inhalación, la solución de LASAG se reconstituyó recientemente (no más de 30 minutos antes de su uso), con el fin de prevenir o limitar la degradación del AAS en el agua. En el estudio específico descrito en esta memoria, se usó Aspirina® i.v. para preparar las soluciones de LASAG.

- 45 Además, antes de cada inhalación, los investigadores del centro de estudio registraron datos clínicos como la temperatura corporal, la saturación de oxígeno, la frecuencia respiratoria, etc., y se llenó un cuestionario de síntomas de influenza (como se muestra en la Figura 1); que resume siete síntomas clínicos de la influenza (más concretamente, congestión nasal; dolor de garganta; tos; dolores/mialgia; fatiga; dolores de cabeza y fiebre/escalofríos/sudores) y que los clasifica en una escala de 4 puntos (0 = no presente, como antes de la influenza, 1 = leve, 2 = moderado, 3 = grave), así como la capacidad para realizar las actividades habituales que usa una escala analógica visual de 0 a 10 (0 = incapaz de realizar ninguna actividad habitual a 10 = capaz de realizar todas las actividades habituales por completo). Estas calificaciones de síntomas se recapitulaban para proporcionar una puntuación compuesta de síntomas (CSS); cuanto mayor sea el CSS (máx. 21), más grave será la enfermedad. Los valores al inicio del estudio de CSS ≥ 14 y < 17 se consideraron formas moderadas de influenza, mientras que los valores al inicio del estudio de
- 50

CSS ≥ 17 se consideraron formas graves de influenza. Los valores al inicio del estudio de CSS por debajo de 14 se consideraron formas más leves de influenza.

5 Usando un nebulizador AKITA® JET (ajustado para todos los pacientes a un volumen de inhalación de 800 ml durante un período de inhalación establecido de 4 segundos; es decir, una velocidad de flujo de 200 ml/s), las tres inhalaciones se administraron de 7 a 9 a.m. (mañana), de 12 a.m. a 2 p.m. (mediodía) y de 17 a 19 p.m. (noche) y siempre con al menos 4 h de diferencia. Se administraron un total de 15 inhalaciones en el transcurso de 5 días (o 6 días en los casos en donde los pacientes comenzaron el estudio el primer día del estudio con la inhalación del mediodía o de la noche; las "inhalaciones perdidas" del día 1 se realizaron el día 6).

10 Se permitió cualquier estándar de cuidados practicado en los sitios del centro de estudio para pacientes con influenza con algunas restricciones:

a) cuando se consideró necesario, se usó paracetamol (acetaminofeno) como medicación para aliviar los síntomas (p. ej., dolor);

b) cuando se consideró necesario, se usó oseltamivir oral como terapia antiviral.

15 Cuando los pacientes recibieron oseltamivir como tratamiento estándar de cuidado en el sitio de estudio respectivo, este tratamiento se inició antes de la primera inhalación (inicio del estudio) y se continuó durante un mínimo de 5 días (de acuerdo con la descripción del oseltamivir).

20 El objetivo principal del estudio fue evaluar la eficacia clínica del LASAG inhalado más el estándar de cuidado en comparación con el placebo más el estándar de cuidado en pacientes hospitalizados debido a una influenza aguda grave y/o una influenza causada por el empeoramiento de una afección médica primaria, medida por el tiempo hasta el alivio de los síntomas clínicos de la influenza (variable primaria T1). T1 se definió como el tiempo en horas desde la primera inhalación hasta que al menos 5 de los 7 síntomas clínicos de influenza (véase arriba) se calificaron como 0 o 1 en el cuestionario de síntomas de la influenza sin el uso de medicamentos de alivio (acetaminofeno) y permanecieron así durante al menos 24 ± 2 horas. Además, los pacientes se consideraron "completamente curados" si todos los 7 síntomas clínicos de la influenza se calificaron como 0 o 1 en el cuestionario de síntomas de la influenza.

25 Los objetivos secundarios del estudio que comparó LASAG inhalado más el estándar de cuidado con placebo más el estándar de cuidado en pacientes hospitalizados debido a una influenza aguda grave y/o una influenza causada por un empeoramiento de una afección médica primaria incluyeron la evaluación de:

30 a) eficacia clínica determinada por una puntuación de actividad diaria de rutina (DAS) que va desde 0 = incapaz de realizar las actividades diarias de rutina en absoluto hasta 10 = completamente capaz de realizar las actividades diarias de rutina (medido por una regla habitual que comienza de 0 a la más cercana a 0,1 cm y documentado junto con la fecha y la hora),

35 b) seguridad y tolerabilidad documentando los efectos secundarios locales transitorios (p. ej., tos, cambios en el gusto o irritaciones faríngeas por inhalación de LASAG) y los eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs), especialmente aquellos asociados con AAS, tales como sangrado, hematomas, tinnitus, broncoespasmo o Síndrome de Reye

c) mortalidad en la última visita de seguimiento (23 ± 2 días después del final del tratamiento).

40 El análisis de los datos del estudio obtenidos con respecto al tiempo transcurrido hasta el alivio de los síntomas clínicos de la influenza (variable primaria T1) se realizó en el denominado conjunto de datos "por protocolo" (PP), que incluye todos los sujetos con infección por influenza confirmada por RT-PCR que tuvieron al menos 13 de las 15 inhalaciones previstas de LASAG o de placebo y ninguna desviación importante del protocolo (como la no privación de la solución de inhalación, >2 soluciones administradas >30 minutos después de su preparación por reconstitución, ≥ 3 cuestionarios de síntomas perdidos, etc.) .

45 El análisis de los datos del estudio obtenidos con respecto a variables secundarias como la puntuación de actividad diaria (DAS) se realizó en el llamado conjunto de datos de "intención de tratar modificado" (MITT; que incluye todos los sujetos con infección por influenza confirmada por RT-PCR que tuvieron al menos una de las 15 inhalaciones previstas de LASAG o de placebo); o para el análisis de seguridad y tolerabilidad en el llamado "conjunto de seguridad" (que incluye a los pacientes "MITT", así como a otros 26 pacientes que también recibieron el tratamiento de LASAG o de placebo pero no tenían infección por influenza).

50 Todos los datos de los pacientes se usaron según estaban disponibles; los casos de datos perdidos de la variable primaria (T1) y otros datos del tiempo transcurrido hasta el evento se interpretaron como casos censurados (p. ej., los datos perdidos al inicio del estudio se sustituirán por los valores correspondientes en el cribado). Cuando se produjo dicha censura, se emplearon pruebas de logaritmo del rango ("log rank") y estimaciones de Kaplan-Meier para el análisis estadístico. Los resultados se interpretaron de una forma exploratoria.

5 El conjunto “por protocolo” incluyó a 41 pacientes que tenían influenza moderada o grave (es decir, con un CSS de ≥ 14 al inicio del estudio), de los cuales un total de 40 se caracterizaron como aliviados durante el período de observación. Además, de estos 41 pacientes con un CSS de ≥ 14 al inicio del estudio, 18 se vieron afectados por influenza grave (es decir, CSS ≥ 17), de los cuales 17 se caracterizaron como aliviados durante el período de observación; sólo 1 paciente en el grupo de placebo abandonó el estudio sin alivio de los síntomas como se definió anteriormente. Por lo tanto, las tasas de pacientes aliviados fueron similares para los grupos de LASAG y de placebo; sin embargo, el tiempo transcurrido hasta el alivio de los síntomas clínicos de la influenza (variable primaria T1) difirió entre el grupo de LASAG y el de placebo, como se confirmó mediante la prueba log rank.

10 El análisis de los datos del estudio reveló que el tiempo transcurrido hasta el alivio de los síntomas de la influenza T1 se redujo significativamente en el grupo de LASAG en comparación con el grupo de placebo; de 51,6 h a 38,3 h en pacientes con CSS ≥ 14 (valor de p: prueba de log rank 0,0313) y de 71,5 h a 44,7 h en pacientes con CSS ≥ 17 (valor de p: prueba de log rank 0,0152). Esta diferencia también se ilustró mediante las gráficas de estimación de Kaplan-Meier, en las que las dos curvas se cruzaban entre sí hasta aproximadamente las 20-25 horas de observación. A partir de ese momento, la curva LASAG es más baja que la curva de placebo (véase la Figura 2 y la Figura 3 para los subconjuntos de grupos de pacientes que tienen influenza moderada o grave (CSS ≥ 14) y aquellos afectados por influenza grave (CSS ≥ 17), respectivamente).

Los resultados se resumen en la Tabla 1 a continuación:

		Número de pacientes	Tiempo transcurrido hasta el alivio de los síntomas clínicos de la influenza en horas						
			Media	Mediana	Desviación Estándar	Min.	Max.	Q1	Q3
CSS ≥ 14	LASAG	24	38,3	27,8	18,0	9,8	67,4	23,5	52,4
	Placebo	16	51,6	47,0	31,9	3,4	114,5	23,8	78,4
CSS ≥ 17	LASAG	11	44,7	47,0	16,2	23,5	66,9	27,8	62,1
	Placebo	6	71,5	71,3	34,5	23,0	114,5	52,2	96,8

20 Suponiendo que los pacientes comenzaron con la inhalación matutina, los resultados también se pueden interpretar de tal manera que los pacientes con CSS ≥ 17 se aliviaron después de aproximadamente 9 inhalaciones de placebo en comparación con solo aproximadamente 6 inhalaciones de LASAG.

25 Con respecto a los objetivos secundarios, el análisis de los datos del estudio reveló además que el grupo de LASAG mostró una mejor recuperación que el grupo de placebo en todo el intervalo de tiempos de inhalación después de la inhalación 1, como se puede ver en la Figura 4 que muestra curvas de las calificaciones de actividad diaria corregidas con las del inicio del estudio (DAS) del grupo de LASAG y el grupo de placebo a lo largo del número de inhalaciones.

30 Con respecto al objetivo secundario de evaluar la seguridad y la tolerabilidad, el análisis de los datos del estudio reveló además que se informaron un total de 83 eventos adversos (EA), que afectaron a 44 pacientes (del total de 107 pacientes en el “conjunto de seguridad”): 41 EA (= 49,4%) en el grupo de LASAG y 42 (= 50,6%) en el grupo de placebo. El número de pacientes afectados es 23 (41,1%) en los pacientes del grupo de LASAG y 21 (41,2%) en los pacientes del grupo de placebo. Esto significa que no hubo diferencias significativas entre los grupos de placebo y de LASAG con respecto a la tolerabilidad (prueba de Chi cuadrado: p = 0,9912). Los EA comunes incluyeron principalmente efectos gastrointestinales como diarrea, estreñimiento o vómitos; o efectos respiratorios como irritación de garganta o tos.

35 La mayoría de estos EAs (> 73%) se clasificaron como “leves”, algunos como “moderados”; El único EA clasificado “grave”, una infección nosocomial respiratoria, se produjo en el grupo de placebo. Aproximadamente el 56,1% del grupo de LASAG requirió medicación debido a EAs en comparación con el 55,4% del grupo de placebo; por lo tanto, nuevamente no hay diferencias importantes entre los grupos de placebo y de LASAG. Todos los eventos adversos emergentes del tratamiento se resolvieron al final del estudio. No hubo ningún caso de muerte u otros eventos adversos significativos.

REIVINDICACIONES

1. Ácido acetilsalicílico (AAS) o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de un paciente que padece una infección por el virus de la influenza de moderada a grave y/o un síntoma o afección asociado con esta,
- 5 en donde los valores de puntuación compuesta de síntomas (CSS) al inicio del estudio de 14 o más e inferiores a 17 se consideran formas moderadas de influenza, y los valores de CSS al inicio del estudio de 17 o más se consideran formas graves de influenza, y
- en donde el síntoma o afección asociada con la infección por el virus de la influenza se selecciona de congestión nasal, dolor de garganta, tos, fiebre, fatiga, dolor de cabeza y mialgias, y
- 10 en donde el uso comprende la administración de una composición que comprende AAS o una sal farmacéuticamente aceptable de este al paciente por inhalación a una dosis diaria de AAS de al menos 600 mg.
2. Una composición farmacéutica que comprende ácido acetilsalicílico (AAS) o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de un paciente que padece una infección por el virus de la influenza de moderada a grave y/o un síntoma o afección asociada con esta,
- 15 en donde los valores de puntuación compuesta de síntomas (CSS) al inicio del estudio de 14 o más e inferiores a 17 se consideran formas moderadas de influenza, y los valores de CSS al inicio del estudio de 17 o más se consideran formas graves de influenza, y
- en donde el síntoma o afección asociada con la infección por el virus de la influenza se selecciona de congestión nasal, dolor de garganta, tos, fiebre, fatiga, dolor de cabeza y mialgias, y
- 20 en donde el uso comprende la administración de la composición por inhalación a una dosis diaria de AAS de al menos 600 mg.
3. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la dosis diaria de AAS es de 960 mg a 1.440 mg, o de 1.080 mg a 1.320 mg o 1.200 mg.
- 25 4. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3, en donde el uso comprende la administración de la dosis diaria en forma de hasta cuatro dosis únicas con un intervalo de dosificación de al menos 4 horas.
5. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde el uso comprende la administración de un total de al menos 9 dosis únicas durante un curso de tratamiento de al menos 3 días, y en donde una dosis única es de 400 mg de AAS.
- 30 6. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde el AAS se proporciona en forma de su sal de acetilsalicilato de D, L-lisina • glicina (LASAG).
7. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la composición se proporciona en forma de polvo para la reconstitución en una solución acuosa con una concentración de LASAG de 100 mg/ml a 400 mg/ml, o con una concentración de AAS de 50 mg/ml a 200 mg/ml.
- 35 8. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la dosis única de la solución acuosa tiene un volumen de 3 ml a 5 ml, preferiblemente de 4 ml, una concentración de LASAG de 200 mg/ml y una concentración de AAS de 100 mg/ml.
9. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, en donde el uso comprende la administración de la composición usando un nebulizador de chorro, un nebulizador de malla vibratoria o un inhalador de niebla fina.
- 40 10. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el nebulizador de chorro o el nebulizador de malla vibratoria está adaptado para administrar la solución acuosa a un flujo inspiratorio controlado y/o a un volumen inspiratorio controlado.
11. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el flujo inspiratorio es de 200 ml/s y/o el volumen inspiratorio es de 800 ml.
- 45 12. La composición para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 9 a 11, en donde el nebulizador de chorro o el nebulizador de malla vibratoria está adaptado para administrar una dosis única en el transcurso de 90 a 105 respiraciones dentro de un tiempo de administración de 12 a 14 minutos.
13. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12, en donde el paciente está hospitalizado debido a la infección por el virus de la influenza y/o un síntoma o afección asociada con esta.

14. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 13, en donde la infección por influenza es causada por un virus de influenza A o un virus de influenza B.

ES 2 894 330 T3

Por favor, marque las casillas a continuación que describen mejor hasta qué punto aparece el síntoma de influenza:				
	No presente (como antes de la influenza)	Forma leve	Forma moderada	Forma grave
Nariz congestionada	0	1	2	3
Dolor de garganta	0	1	2	3
Tos	0	1	2	3
Dolor muscular/Dolor en las extremidades	0	1	2	3
Fatiga/Agotamiento	0	1	2	3
Dolor de cabeza	0	1	2	3
Fiebre/Sudoración	0	1	2	3
Por favor, marque en la línea hasta qué punto es capaz de realizar sus actividades diarias habituales				
	0 – totalmente capaz		10 – totalmente incapaz	

Figura 1

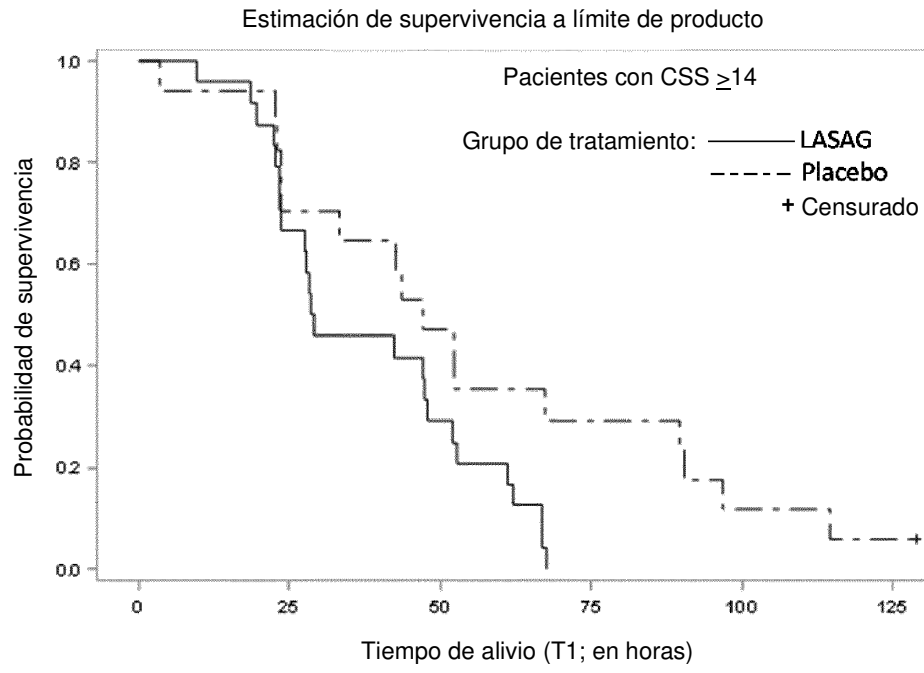


Figura 2

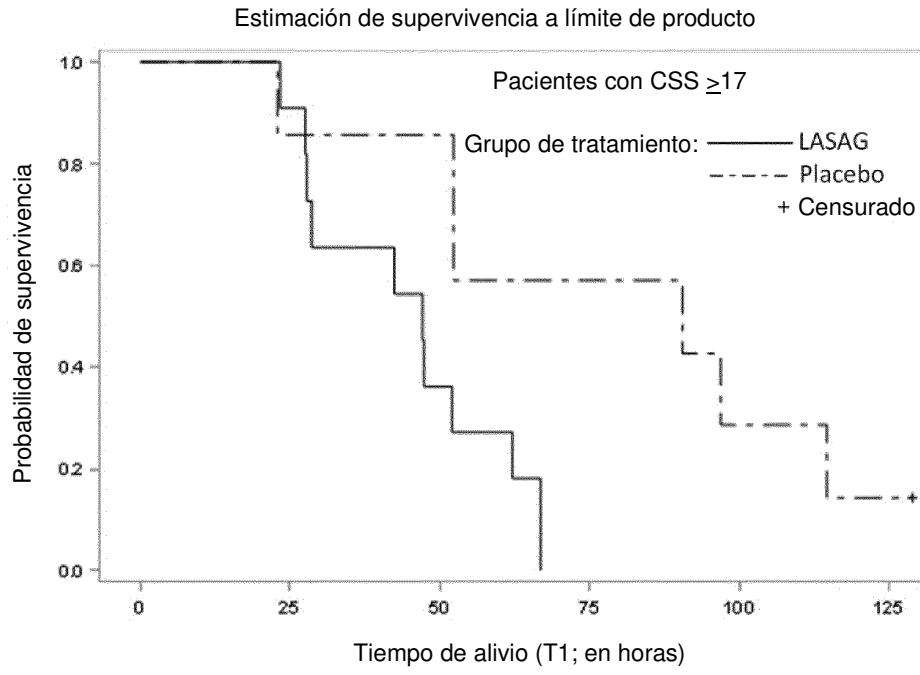


Figura 3

Puntuación de la actividad diaria corregida al inicio durante la fase de tratamiento

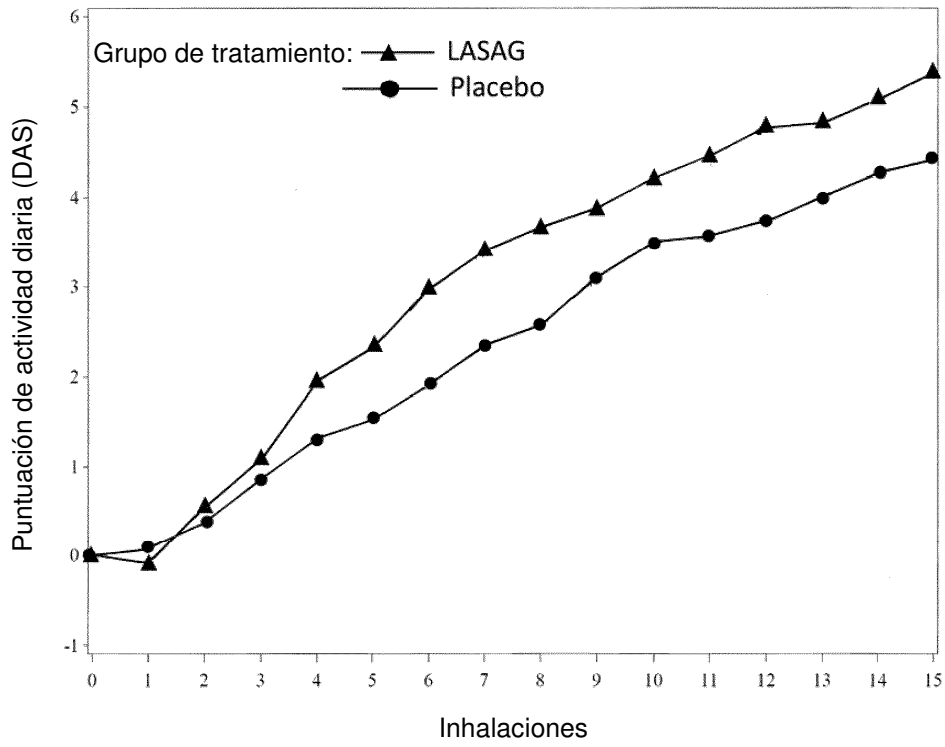


Figura 4