



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 306 857**

(51) Int. Cl.:

A61K 39/04 (2006.01)

A61K 39/39 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03706802 .0**

(86) Fecha de presentación : **11.03.2003**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1490103**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **29.12.2004**

(54) Título: **Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que contiene *Mycobacterium w*, para el tratamiento del asma (enfermedad obstructiva del pulmón).**

(30) Prioridad: **13.03.2002 IN MU02472002**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2008

(73) Titular/es: **Cadila Pharmaceuticals Limited
Cadila Corporate Campus Sarkhej-Dholka Road
Bhat, Ahmedabad 382 210, IN**

(72) Inventor/es: **Khamar, Bakulesh Mafatlal y
Modi, Rajiv, Indravadan**

(74) Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que contiene *Mycobacterium w*, Para el tratamiento del asma (enfermedad obstructiva del pulmón).

La invención se refiere a un procedimiento para la elaboración de formulaciones que contienen el microorganismo *Mycobacterium w* para el tratamiento del asma bronquial (enfermedad obstructivas del pulmón).

Las enfermedades obstructivas del pulmón se caracterizan por una limitación del flujo de aire. La limitación del flujo de aire puede ser debida a una obstrucción mecánica por un tumor o edema o la contracción del músculo bronquial de fibra lisa. La obstrucción mecánica necesita un tratamiento de tiempo.

Otras enfermedades obstructivas del pulmón son de naturaleza progresiva y/o episódicas.

El asma bronquial pertenece a un grupo definido de enfermedades comprendido entre las enfermedades obstructivas del pulmón. Es uno de los trastornos más habituales que se encuentran en la medicina clínica tanto en niños como en adultos. Más que una enfermedad individual, el asma está considerada habitualmente como un grupo de diferentes trastornos (síndrome complejo con muchos fenotipos clínicos), caracterizada por:

1. Grado variable de obstrucción de las vías respiratorias,
2. Inflamación de las vías respiratorias
3. Bronco-hipersensibilidad.

Este síndrome aparece como resultado de la interacción de múltiples factores genéticos y medioambientales. Algunos pacientes presentan también respuestas de hipersensibilidad aguda a las proteínas que se inhalan habitualmente, conocidas como alérgenos. Se requieren muy pequeñas cantidades de los mismos para provocar la desgranulación de los mastocitos. Un gran número de pacientes no tienen un historial personal o familiar de alergia y tienen pruebas negativas sobre la piel.

La inflamación crónica se ha descubierto que es una patología que subyace en el síndrome clínico del asma. La histopatológica de los pulmones revela una hiperinflación, un taponamiento mucoso en las vías respiratorias, un racimo de células epiteliales enfangadas y un precipitado cristalino de proteínas derivadas de eosinófilos. Las mucosas bronquiales son edematosas, el número de células calciformes ha aumentado, la membrana de base está engrosada, y el músculo de fibra lisa está hipertrofiado.

La contracción del músculo bronquial de fibra lisa desde el punto de vista del asma bronquial, es un fenómeno recurrente. Tiene lugar como una indisposición episódica o crónica o como una exacerbación episódica de la enfermedad crónica.

Se han dado varias definiciones para caracterizar este trastorno:

El asma se define como una condición en la cual existe una completa o parcial reversibilidad de una disfunción obstructiva después de una terapia con broncodilatadores.

El asma se define también como un trastorno inflamatorio crónico de las vías respiratorias que tiene lugar cuando los individuos con predisposición genética están expuestos a factores desencadenantes apropiados que conducen a una disrupción del epitelio de las vías respiratorias, infiltración de células inflamatorias, engrosamiento de la membrana de base, así como también, espasmo e hipertrofia del músculo de fibra lisa.

El asma es una enfermedad caracterizada por una mayor sensibilidad de la tráquea y bronquios a varios estímulos, lo cual da por resultado una obstrucción de las vías respiratorias, que es reversible, bien espontáneamente o como resultado de un tratamiento.

El asma es un trastorno pulmonar inflamatorio crónico que se caracteriza por una obstrucción reversible de las vías respiratorias.

El asma es una enfermedad obstructiva crónica caracterizada por una hiperreactividad tráqueo-bronquial que conduce a un estrechamiento paroxístico de las vías respiratorias, que puede revertir espontáneamente o como resultado de un tratamiento. Se caracteriza clínicamente por una respiración sibilante, disnea, y tos. El asma alérgico es la forma más habitual. Otros factores desencadenantes incluyen la infección, el ejercicio, exposiciones ocupacionales y medioambientales, fármacos, contaminación del aire y factores emocionales.

El asma es una condición crónica que afecta los pulmones en los cuales el estrechamiento de los conductos desde los pulmones hasta la nariz y la boca (vías respiratorias) conduce a la dificultad de respirar. Estos cambios tienen lugar habitualmente como respuesta a cambios en el medio ambiente incluyendo el tiempo, alérgenos (tales como un perro o un gato, ceniza, moho o polvo), alimentos o infecciones respiratorias (resfriados).

El asma se define también como una disnea paroxística o crónica debida a un transtorno pulmonar.

El asma bronquial se define también como una enfermedad caracterizada por una mayor sensibilidad de la tráquea y bronquios a varios estímulos, y se manifiesta por un estrechamiento ampliamente extendido de las vías respiratorias que cambia de gravedad bien sea espontáneamente o bien como resultado de un tratamiento.

Clínicamente, se caracteriza por:

- Una respiración sibilante episódica o crónica, disnea, tos, y sensación de opresión en el pecho.
- Una expiración prolongada y una sibilancia difusa en un examen médico.
- Una limitación del flujo de aire en un ensayo de la función pulmonar, o un ensayo positivo a un estímulo de broncoprovocación.
- Completa o parcial reversibilidad de la disfunción obstructiva después de una terapia broncodilatadora.

Actualmente la terapia de primera línea preferida de dichas condiciones, es la inhalación de corticosteroides. Si esto no resulta adecuado, entonces se añaden bronco-dilatadores como los beta agonistas como el sambutol, metilxantinas como la teofilina o anticolinérgicos como el ipratropium en forma de inhalación o fármaco oral. Los antagonistas del leucotrieno pueden añadirse también aunque no posean directamente actividad broncodilatadora como los glucocorticoides.

El tratamiento de un ataque comprende el empleo de broncodilatadores, corticosteroides y antagonistas del leucotrieno. Pueden emplearse oralmente, parenteralmente o en forma de aerosoles en función de la gravedad de la enfermedad y otros factores. Los corticosteroides y los estabilizadores de los mastocitos como el cromolin de sodio, se emplean también para prevenir un ataque posterior.

Sin embargo, no es necesario que cada episodio necesite ser tratado con broncodilatadores, o que cada paciente con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica necesite ser tratado con broncodilatadores.

El tratamiento de un ataque agudo grave o crisis aguda o enfermedad crónica puede necesitar una dosis masiva de glucocorticoides parenterales para controlar el ataque.

El asma es una enfermedad pulmonar crónica. No puede curarse y si únicamente controlarse. En el asma se inflaman las vías respiratorias. Es decir, los revestimientos de las vías respiratorias están hinchados y rojos. Las vías respiratorias se estrechan y la respiración se vuelve difícil. Este estrechamiento mejora algunas veces por sí mismo (pero en algunos pacientes no en todas las vías), y algunas veces mediante tratamiento. Las vías respiratorias son supersensibles. Reaccionan a muchas cosas tales como al humo de un cigarrillo, al polen o al aire frío. La tos, la sibilación, sensación de debilidad en el pecho, dificultad para respirar o un episodio asmático, puede ser el resultado a la exposición de un alérgeno.

La prevención de un ataque comprende la eliminación de los "factores desencadenantes". Incluye medidas para controlar el alérgeno de los ácaros del polvo doméstico, la caspa de los animales, evitar la exposición a factores medioambientales incluyendo el cambio de lugar de trabajo o residencia, tratamiento temprano del tracto respiratorio superior e infecciones del tórax, etc.

Lo que es necesario en el tratamiento del asma es la mejora de la función pulmonar.

La presente invención describe dichas formulaciones y el método para su preparación y empleo.

La administración de la composición farmacéutica preparada según la presente invención da por resultado la reducción de la gravedad de la enfermedad y la frecuencia de los ataques asmáticos. La dependencia a los fármacos disminuye, y la calidad de vida aumenta.

Se ha descubierto que el *Mycobacterium w* es útil en el tratamiento de la lepra. Convierte los individuos negativos a la lepromina en estado de lepromina positivo. Reduce también la duración de la terapia requerida para la curación de la lepra multibacilar.

La patente GB 2236480 describe una vacuna para el tratamiento de la tuberculosis la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del *Mycobacterium w*.

La composición farmacéutica preparada según la presente invención se ha visto que es efectiva en el tratamiento del asma (enfermedad obstructiva del pulmón).

Resumen de la invención

De acuerdo con la presente invención, la composición farmacéutica preparada a partir del “*Mycobacterium w*” (M_w) se ha visto que es útil en el tratamiento del asma (enfermedad obstructiva del pulmón).

El *Mycobacterium w* empleado en la presente invención es un *Mycobacterium* atípico no patogénico, cultivable, con propiedades bioquímicas y características de un rápido crecimiento parecidas a las que poseen los Runyons grupo IV clase Mycobacteria en sus propiedades metabólicas y de crecimiento pero no es idéntica a las cepas habitualmente relacionadas en este grupo. Se cree en consecuencia, que el (M_w) es una cepa totalmente nueva.

La identidad de las especies de Mw ha sido definida mediante la determinación de la secuencia de ADN por la reacción en cadena de la polimerasa y diferenciada a partir de otras treinta especies de micobacterias. Se diferencia sin embargo, de las actualmente relacionadas en este grupo, en uno u otro aspecto. En el análisis secuencial base de una región polimórfica del análisis del modelo, se ha establecido que la M_w es una especie única distinta de muchas otras especies de micobacterias conocidas, examinadas, que son: *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum*, *M. kansasii*, *M. gastri*, *M. gordonae*, *M. shimoidei*, *M. malmoense*, *M. haemophilum*, *M. terrae*, *M. nonchromogenicum*, *M. triviale*, *M. marinum*, *M. flavescens*, *M. simian*, *M. szulgai*, *M. xenopi*, *M. asiaticum*, *M. aurum*, *M. smegmatis*, *M. vaccae*, *M. fortuitum subsp fortuitum*, *M. fortuitum subsp. Peregrinum*, *M. chelonae subsp. Chelonae*, *M. chelonae subsp. Abscessus*, *M. genavense*, *M. tuberculosis*, *M. tuberculosis H₃₇R_v*, *M. paratuberculosis*.

El objeto de la presente invención es el de proporcionar una composición farmacéutica que contiene el “*Mycobacterium w*” (Mw) con o sin constituyentes obtenidos a partir del Mw, para el tratamiento del asma (enfermedad obstructiva del pulmón).

Todavía, otro objeto de la presente invención es el de proporcionar una composición farmacéutica que contiene el “*Mycobacterium w*” (Mw) con o sin constituyentes obtenidos a partir del Mw, para la prevención de ataques de asma (enfermedad obstructiva del pulmón).

Todavía, otro objeto de la presente invención es el de proporcionar una composición farmacéutica que contiene el “*Mycobacterium w*” (Mw) con o sin constituyentes obtenidos a partir del Mw, para retrasar los ataques de asma bronquial (enfermedad obstructiva del pulmón).

Todavía, otro objeto de la presente invención es el de proporcionar una composición farmacéutica que contiene el “*Mycobacterium w*” (Mw) con o sin constituyentes obtenidos a partir del Mw, la cual reduzca la necesidad de fármacos empleados para mejorar la función pulmonar en el tratamiento del asma (enfermedad obstructiva del pulmón).

Todavía, otro objeto de la presente invención es el de proporcionar una composición farmacéutica que contiene el “*Mycobacterium w*” (Mw) con o sin constituyentes obtenidos a partir del Mw, la cual mejore la función del pulmón en presencia/ausencia de otros fármacos en el asma (enfermedad obstructiva del pulmón).

Descripción detallada de la invención

De acuerdo con la invención, la composición que contiene el *Mycobacterium w*, el método de preparación, características de la HPLC, su seguridad y tolerancia, métodos de empleo y resultado de los tratamientos, están descritos en los ejemplos que siguen. Los siguientes, son ejemplos ilustrativos de la presente invención.

Ejemplo 1**Composiciones farmacéuticas**

A. Cada dosis de 0,1 ml de agente terapéutico contiene:

<i>Mycobacterium w.</i> , (muerto por calor)	0,50 x 10 ⁹
Cloruro de sodio I.P.	0,90% p/v
Tween TM 80	0,1% p/v
Thiomersal I.P. (como conservante)	0,01% p/v
Agua para inyecciones I.P.	c.s. para 0,1 ml

ES 2 306 857 T3

B. Cada dosis de 0,1 ml de agente terapéutico contiene:

5	Mycobacterium w., (muerto por calor)	0,50 x 10 ⁹
	Cloruro de sodio I.P.	0,90% p/v
	Triton TM x 100	0,1% p/v
10	Thiomersal I.P. (como conservante)	0,01% p/v
15	Agua para inyecciones I.P.	c.s. para 0,1 ml

C. Cada dosis de 0,1 ml de agente terapéutico contiene:

20	Mycobacterium w., (muerto por calor)	0,50 x 10 ⁹
	Cloruro de sodio I.P.	0,90% p/v
25	Thiomersal I.P. (como conservante)	0,01% p/v
30	Agua para inyecciones I.P.	c.s. para 0,1 ml

D. Cada dosis de 0,1 ml de agente terapéutico contiene:

35	Extracto de Mycobacterium w después de la sonicación de 1 x 10 ¹⁰ de Mycobacterium w	
40	Cloruro de sodio I.P.	0,90% p/v
	Thiomersal I.P. (como conservante)	0,01% p/v
45	Agua para inyecciones I.P.	c.s. para 0,1 ml

50 E. Cada dosis de 0,1 ml de agente terapéutico contiene:

	Extracto en metanol de	
55	1 x 10 ¹⁰ Mycobacterium w	
	Cloruro de sodio I.P.	0,90% p/v
60	Thiomersal I.P. (como conservante)	0,01% p/v
65	Agua para inyecciones I.P.	c.s. para 0,1 ml

ES 2 306 857 T3

F. Cada dosis de 0,1 ml de agente terapéutico contiene:

5	Extracto en cloroformo de	
	1 x 10 ¹⁰ Mycobacterium w	
	Cloruro de sodio I.P.	0,90% p/v
10	Thiomersal I.P.	0,01% p/v
	(como conservante)	
15	Agua para inyecciones I.P.	c.s. para 0,1 ml

G. Cada dosis de 0,1 ml de agente terapéutico contiene:

20	Extracto en acetona de	
	1 x 10 ¹⁰ Mycobacterium w	
25	Cloruro de sodio I.P.	0,90% p/v
	Thiomersal I.P.	0,01% p/v
	(como conservante)	
30	Agua para inyecciones I.P.	c.s. para 0,1 ml

35 H. Cada dosis de 0,1 ml de agente terapéutico contiene:

	Extracto en etanol de	
40	1 x 10 ¹⁰ Mycobacterium w	
	Cloruro de sodio I.P.	0,90% p/v
45	Thiomersal I.P.	0,01% p/v
	(como conservante)	
	Agua para inyecciones I.P.	c.s. para 0,1 ml

50

I. Cada dosis de 0,1 ml de agente terapéutico contiene:

55	Extracto en liticase de	
	1 x 10 ¹⁰ Mycobacterium w	
	Cloruro de sodio I.P.	0,90% p/v
60	Thiomersal I.P.	0,01% p/v
	(como conservante)	
65	Agua para inyecciones I.P.	c.s. para 0,1 ml

ES 2 306 857 T3

J. Cada dosis de 0,1 ml de agente terapéutico contiene:

Mycobacterium w (muerto por calor) $0,5 \times 10^7$

Extracto de *Mycobacterium w* obtenido de 1×10^3 *Mycobacterium w* por disrupción, extracción con disolvente o extracción enzimática.

Cloruro de sodio I.P. 0,90% p/v

Thiomersal I.P. 0,01% p/v
(como conservante)

Agua para inyecciones I.P. c.s. para 0,1 ml

Ejemplo 2

Procedimiento de preparación de una composición farmacéutica

A. Cultivo del Mycobacterium w

i) Preparación del medio de cultivo,

El *Mycobacterium w* se cultiva sobre un medio sólido como el medio L J ó sobre un medio líquido como el medio middle brook o el medio líquido de sauton. Para obtener un rendimiento mejor, se enriquece el medio middle brook. De preferencia, se enriquece mediante la adición de glucosa, bactotripton y BSA. De preferencia, se emplean con el ratio 20:30:2.

El medio de enriquecimiento se añade al medio middle brook. De preferencia se efectúa con el ratio 15:1 a 25:1, con más preferencia, con el ratio 20:1.

ii) Operación del biorreactor

a) Preparación del recipiente

Las partes internas de contacto del recipiente (juntas, sellados metálicos, ranuras para anillos en forma de O/juntas, etc.) deben limpiarse a fondo para evitar cualquier contaminación. Llenar el recipiente con NaOH 0,1 N y dejar durante 24 horas para eliminar materiales pirógenos y otros contaminantes. El recipiente se limpia a continuación primero con agua acidificada, y a continuación con agua corriente. Finalmente, el recipiente se enjuaga con agua destilada (3 veces) antes de preparar el medio.

b) Esterilización del biorreactor

El biorreactor conteniendo 9 litros de agua destilada se esteriliza con vapor vivo (indirecto). Similarmente, el biorreactor se esteriliza otra vez con medio Middlebrook. Los otros frascos de adición, las entradas/salidas de los filtros de aire, etc., se tratan en autoclave (dos veces) a 121°C durante 15 minutos. Antes de emplearlos, se secan a 50°C en la estufa.

c) Parámetros ambientales

i. temperatura: $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$

ii. pH: 6,7 a 6,8 inicialmente.

B. Recogida y concentración

Típicamente se efectúa al final del 6º día después del cultivo en condiciones asépticas. La concentración de las células (paletización) se efectúa por centrifugación.

C. Lavado de las células

La bolita sedimentada así obtenida se lava como mínimo tres veces con solución salina normal. Puede lavarse con cualquier otro fluido que sea de preferencia isotónico.

ES 2 306 857 T3

D. Adición de un soporte farmacéuticamente aceptable

Se añade pirógeno libre salino normal, a la bolita de sedimentación. Puede emplearse cualquier otro pirógeno libre isotónico fluido como soporte farmacéutico. El soporte se añade en la cantidad suficiente para alcanzar la concentración deseada de sustancia activa en la forma final.

E. Adición del conservante

Para mantener el producto libre de otra bacteria contaminante, se añade un conservante para hacerlo durar. El conservante preferido es el Thiomersal, el cual se emplea en una concentración final de 0,01% p/v.

F. Esterilización final

La esterilización final puede efectuarse mediante varios métodos físicos como aplicación de calor o radiación ionizante o filtración estéril.

El calor puede ser en forma de calor seco o calor húmedo. Puede ser también en forma de ebullición o pasteurización.

La radiación ionizante puede ser ultravioleta o rayos gamma o microondas o cualquier otra forma de radiación ionizante.

Es preferible tratar con autoclave el producto final.

Esto puede efectuarse después del llenado en un envase final.

G. Control de calidad

i. El material se evalúa para determinar su pureza, esterilidad.

ii. Los organismos se chequean para determinar su resistencia a la acidez después del tratamiento gram.

iii. Ensayo de inactivación: se efectúa cultivando el producto en medio LJ para descubrir cualquier organismo vivo.

iv. Patogenicidad y/o contaminación con patógenos.

Se infectaron ratones Balbic con los organismos cultivados.

Ninguno de los ratones murió y todos permanecieron sanos y ganaron peso. No se apreció ninguna lesión macroscópica o microscópica en el hígado, pulmones, bazo o cualquier otro órgano cuando se sacrificaron los animales después de 8 semanas de tratamiento seguido.

v. Ensayo bioquímico

Se sometió al organismo a los siguientes ensayos bioquímicos:

a) Ureasa

b) Hidrólisis con TweenTM 80

c) Ensayo con niacina

d) Ensayo de reducción con nitrato.

El organismo da resultados negativos en el ensayo con ureasa, hidrólisis con TweenTM 80 y ensayo de niacina. Da positivo en el ensayo de reducción con nitrato.

H. Preparación de los constituyentes del *Mycobacterium w*

Los constituyentes del *Mycobacterium w* pueden prepararse para los fines de la invención, mediante:

I. Disrupción celular

II. Extracción con disolvente

III. Extracción enzimática.

ES 2 306 857 T3

La disrupción celular puede efectuarse por medio de sonicación o empleando el fraccionómetro de alta presión o mediante aplicación del ingrediente de presión osmótica.

La extracción con disolvente puede efectuarse con cualquier disolvente orgánico como p. ej., cloroformo, etanol, metanol, acetona, fenol, isopropil alcohol, ácido acético, urea, hexano, etc.

La extracción enzimática puede efectuarse por enzimas que pueden digerir la pared/membranas celulares. Son de naturaleza típicamente proteolítica. La enzima liticase y la pronasa son las enzimas preferidas. Para los fines de la inversión los constituyentes celulares del *Mycobacterium w* pueden emplearse solos en lugar de los organismos *mycobacterium w*, ó pueden añadirse al producto que contiene el *mycobacterium w*.

La adición de los constituyentes celulares da como resultado una mayor eficacia del producto.

Ejemplo 3

Características de los constituyentes del Mycobacterium w mediante análisis HPLC

Los constituyentes del *mycobacterium w* empleados para los fines de la invención, cuando son sometidos a un análisis HPLC dan un pico simple a los 11 minutos. No se ha encontrado ningún otro pico significativo, además. El pico es homogéneo y desprovisto de cualquier muesca, lo cual sugiere una homogeneidad del material obtenido.

El análisis por HPLC se efectuó empleando un aparato de cromatografía líquida de alta resolución sistema Waters:

Columna: Novapak™ c1860A, 4 μ m, 3,9 x 150 mm,

Columna de guarda: Novapak™ c18

Temperatura de la columna: 30°C

Velocidad de flujo: 2,5 ml/minuto

Volumen de inyección: 25 μ l

Fase móvil:

Disolvente A: metanol de calidad HPLC

Disolvente B: cloruro de metileno calidad HPLC

Gradiente binario:

El gradiente de la HPLC comprende inicialmente 98% (v/v) de metanol (disolvente B).

El gradiente se incrementa linealmente hasta un 80% de A y 20% de B en un minuto; 35% de A y 65% de B a los 10 minutos; se mantiene durante 5 segundos y a continuación se disminuye en 10 segundos de nuevo al 98% de A y 2% de B.

Ejemplo 4

Efecto de las composiciones farmacéuticas y métodos de empleo

A una paciente sintomática con una forma grave de asma cuya dificultad respiratoria no estaba controlada, aun cuando estaba tratada con una terapia médica máxima para el asma, se administró *Mycobacterium w* intradérmicamente durante un intervalo de una semana. A las cuatro semanas la paciente se convirtió en asintomática y se suprimieron gradualmente un número de fármacos. A pesar de ello la paciente permaneció asintomática. Así se vió que el *My-cobacterium* era útil en el tratamiento del asma al convertir en asintomática a la paciente cuando la terapia médica máxima había fracasado en el intento.

Es también de utilidad puesto que reduce el número de medicamentos que el paciente está tomando.

Ejemplo 5

Efecto de las composiciones farmacéuticas y métodos de empleo

A un grupo de pacientes que sufrían periódicamente una crisis de la enfermedad, se les administró *Mycobacterium w*. Se observó que ninguno de los mismos padeció una crisis de la enfermedad.

Así, se descubrió que el *mycobacterium w* es útil en la eliminación/retraso de crisis de la enfermedad.

Ejemplo 6

5 *Efecto de las composiciones farmacéuticas y métodos de empleo*

A un grupo de pacientes diagnosticados de asma bronquial, se les administró la terapia convencional en forma de broncodilatadores y esteroides. Esto dio como resultado una mejora de la función pulmonar determinada por una espirometría en términos de FEV₁ y PEF_R. La mejora con la terapia fue del orden del 15 al 20% a partir de la línea base, en un período de observación de tres meses y no mejoró más. Al final de los tres meses se administró a los
10 pacientes composiciones farmacéuticas que contenían *mycobacterium w*. Se administró 0,1 ml en el intervalo de una semana. Aunque estas composiciones no son conocidas por tener una actividad antiinflamatoria o broncodilatadora, su administración dio como resultado otra mejora en la función pulmonar como se comprobó mediante los valores FEV₁ y PEF_R. La mejora fue del orden del 15 al 20% por encima de los valores máximos ya alcanzados en la terapia
15 convencional.

La mejora de la función pulmonar se asoció con una sensación subjetiva de bienestar y una mejora de la calidad de vida. Mejoró también su escala de rendimiento. Dio también como resultado una mejora en la cantidad de esfuerzo físico que podían realizar sin llegar a la sensación de ahogo.
20

Así, el *mycobacterium w* es de utilidad en la mejora de la función pulmonar, calidad de vida y rendimiento.

Ejemplo 7

25 *Efecto de las composiciones farmacéuticas y métodos de empleo*

Un grupo de pacientes de la enfermedad obstructiva pulmonar y que estaban controlados mediante la terapia convencional, fueron observados durante un período de tres meses a continuación de los cuales se añadió a la terapia, composiciones que contenían el *mycobacterium w*, y se continuó la observación durante otros tres meses. La media
30 requerida de antibióticos empleados para tratar las infecciones y las crisis asociadas a la enfermedad en los tres meses iniciales fue de 3,71. En los siguientes tres meses, cuando se coadministró el *mycobacterium w*, la cantidad requerida bajó de 3,71 a 2. Ninguno de los pacientes necesitó ningún antibiótico en el último mes de terapia combinada.

Así, el *mycobacterium w* es útil para reducir la necesidad de antibióticos.
35

Ejemplo 8

Efecto de las composiciones farmacéuticas y métodos de empleo

Un grupo de pacientes con la enfermedad obstructiva pulmonar, que estaban controlados mediante la terapia convencional, pero necesitando hospitalización de vez en cuando para el tratamiento de crisis agudas, fueron observados durante un período de tres meses, a continuación de los cuales se añadieron a la terapia composiciones conteniendo el *mycobacterium W*, y se continuó observando durante otros tres meses. Se encontró que el número de crisis fue de tres por persona en la primera parte del estudio. En la segunda parte del estudio descendió hasta una crisis por persona.
45

Así, el *micobacterium W* es útil reduciendo el número de crisis de la enfermedad.

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Empleo del *mycobacterium w*, ó constituyentes del *mycobacterium w* para la preparación de una composición farmacéutica para el empleo en el tratamiento, control o prevención de la enfermedad obstructiva pulmonar.
2. El empleo como se ha reivindicado en la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica es para emplear en el tratamiento, control o prevención del asma.
3. El empleo como se ha reivindicado en la reivindicación 2, en donde la composición farmacéutica es para emplear en retrasar los ataques de asma.
4. El empleo como se ha reivindicado en la reivindicación 2, en donde la composición farmacéutica es para emplear en reducir la necesidad de fármacos empleados para mejorar la función pulmonar durante el tratamiento del asma.
5. El empleo como se ha reivindicado en la reivindicación 2, en donde la composición farmacéutica es para emplear en mejorar la función pulmonar en presencia o ausencia de otros fármacos.
6. El empleo como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde el asma es el asma bronquial.
7. El empleo como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición farmacéutica contiene una mezcla de *mycobacterium w* y constituyentes del *mycobacterium w* preparados por disrupción celular.
8. El empleo como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición farmacéutica contiene constituyentes del *mycobacterium w* preparados mediante disrupción celular.
9. El empleo como se ha reivindicado en la reivindicación 7 ó la reivindicación 8, en donde los constituyentes del *mycobacterium w* se preparan mediante sonicación o con un fraccionómetro de alta presión.
10. El empleo como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición farmacéutica contiene constituyentes del *mycobacterium w* preparados mediante extracción con disolvente.
11. El empleo como se ha reivindicado en la reivindicación 10, en donde el disolvente se selecciona entre cloroforno, etanol, metanol, acetona, fenol, isopropil alcohol, ácido acético, urea y hexano.
12. El empleo como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición farmacéutica contiene constituyentes del *mycobacterium w* preparados mediante extracción enzimática.
13. El empleo como se ha reivindicado en la reivindicación 12, en donde la extracción enzimática se efectúa empleando liticase y/o pronasa.
14. El empleo como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición farmacéutica contiene además un coadyuvante.
15. El empleo como se ha reivindicado en la reivindicación 14, en donde el coadyuvante se selecciona entre el aceite mineral, aceite mineral y surfactante, coadyuvante Ribí, Titermax, formulación del coadyuvante syntax, coadyuvante sal de aluminio, antígeno adsorbido por nitrocelulosa, complejos estimuladores inmunológicos, coadyuvante Gebru, soporte super, elvax 40w, L-tirosina, monatanida (compuesto oleato de manida), Adju prime, escualeno, ftalil lipopolisacárido de sodio, fosfato de calcio, saponina, antígeno de melanoma y muramil dipéptido (MDP).
16. El empleo como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición farmacéutica contiene además un surfactante.
17. El empleo como se ha reivindicado en la reivindicación 16, en donde el surfactante es el polioxietileno sorbitan monooleato (Tween 80) ó Tritón X100.
18. El empleo como se ha reivindicado en la reivindicación 16 ó la reivindicación 17, en donde el surfactante está presente en la composición farmacéutica en una concentración de hasta 0,4%.
19. El empleo como se ha reivindicado en la reivindicación 18, en donde el surfactante está presente en la composición farmacéutica en una concentración de hasta 0,1%.
20. El empleo como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición farmacéutica contiene además un conservante.

ES 2 306 857 T3

21. El empleo como se ha reivindicado en la reivindicación 20, en donde el conservante es el Thiomerosal y está presente en una concentración de 0,01% p/v.

5 22. El empleo como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el *mycobacterium w* es *mycobacterium w* muerto.

23. El empleo como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición farmacéutica está en forma de una dosificación unitaria que contiene por lo menos 10^5 *mycobacterium w*.

10 24. El empleo como se ha reivindicado en la reivindicación 23, en donde la composición farmacéutica está en forma de una dosificación unitaria que contiene por lo menos 10^7 *mycobacterium w*.

15 25. El empleo como se ha reivindicado en la reivindicación 24, en donde la composición farmacéutica está en forma de una dosificación unitaria que contiene entre 10^8 y 10^9 *mycobacterium w*.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65