



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 266 242**

51 Int. Cl.:
A61K 9/12 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61P 11/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01966751 .8**
86 Fecha de presentación : **09.04.2001**
87 Número de publicación de la solicitud: **1267866**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **02.01.2003**

54 Título: **Tratamiento de enfermedades respiratorias.**

30 Prioridad: **07.04.2000 GB 0008660**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2007

73 Titular/es: **Arakis Ltd.**
Chesterford Research Park, Little Chesterford
Saffron Walden, Essex CB10 1XL, GB

72 Inventor/es: **Bannister, Robin Mark;**
Richards, Andrew John McGlashan;
Gilbert, Julian Clive;
Morton, David A., V. y
Staniforth, John

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 266 242 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

Tratamiento de enfermedades respiratorias.

Campo de la invención

La presente invención se refiere al tratamiento de enfermedades respiratorias.

Antecedentes de la invención

El glicopirrolato es conocido desde hace muchos años como agente antimuscarínico eficaz. Se ha utilizado en varias indicaciones y se ha administrado a través de diferentes vías. En la actualidad se utiliza como un inyectable administrado para reducir las secreciones durante la anestesia y también como un producto oral para el tratamiento de las úlceras gástricas. Una de las primeras descripciones de su utilización en las enfermedades de las vías respiratorias fue en 1984, cuando se demostró que presentaba un efecto significativo sobre la broncodilatación. Desde entonces varios estudios han confirmado su utilidad potencial.

Schroeckenstein *et al.*, J. Allergy Clin. Immunol. 82(1):115-119, 1988, dan a conocer la utilización de un glicopirrolato en una formulación de aerosol para el tratamiento del asma. Una sola administración de la dosis medida de glicopirrolato en aerosol consiguió la broncodilatación a lo largo de un periodo de 12 horas.

Leckie *et al.*, Exp. Opin. Invest. Drugs 9(1):3-23, 2000, es una revisión general de terapias para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). El glicopirrolato se menciona como posible tratamiento farmacológico. Sin embargo, no existe ninguna referencia a su nivel de actividad o a la duración durante la que ejerce su efecto terapéutico.

Skorodin, Arch. Intern. Med. 153:814-828, 1993, da a conocer la utilización de glicopirrolato en una formulación en aerosol para el tratamiento del asma y del COPD. En general se indica que los compuestos anticolinérgicos de amonio cuaternario presentan una duración de acción de 4 a 12 horas. Se recomienda una dosis de 0,2 a 1,0 mg de glicopirrolato a intervalos de 6 a 12 horas.

Walker *et al.*, Chest 91(1):49-51, 1987, también dan a conocer el efecto del glicopirrolato inhalado como tratamiento del asma. Nuevamente, la duración del tratamiento eficaz se demuestra que es de hasta 12 horas, aunque hasta las 8 horas aparentemente es máximo.

La patente WO n° A-97/39758 da a conocer composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la inflamación respiratoria que contiene el antioxidante tiloxapol. La página 23 se refiere a la adición de glicopirrolato como componente adicional en solución. No existe ninguna referencia a la duración de la actividad del glicopirrolato, y la dosis eficaz propuesta (200 a 1.000 µg) es similar a la descrita en la técnica anterior que se ha indicado anteriormente.

A partir de los antecedentes expuestos anteriormente, ha sido inesperado el descubrimiento de que no se ha desarrollado ni registrado ninguna formulación de glicopirrolato para el tratamiento de las enfermedades de las vías respiratorias. Existen varias posibles razones para ello, y entre ellas pueden incluirse temores respecto a la exposición sistémica y la unión del fármaco a receptores muscarínicos diferentes de los presentes en las vías respiratorias. Ello podría resultar en efectos secundarios tanto centrales como periféricos en poblaciones de pacientes que ya se encuentran predispuestos a estas complicaciones. Estas complicaciones pueden ser cardiovasculares, ocu-

lares, mucosales o una predisposición a mareos o a lipotimias.

Schroeckenstein *et al.*, J. Allergy and Clinical Immunology vol. 82, n° 1, páginas 115-119, 1988, dan a conocer que una sola dosis de glicopirrolato en aerosol proporciona una dilatación de 12 horas en pacientes con asma sin obstrucción severa de las vías respiratorias.

Sumario de la invención

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, un inhalador de polvo seco comprende un medicamento adecuado para la inhalación, destinado al tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias, en el que el medicamento es un polvo seco que comprende glicopirrolato en forma de micropartículas que presentan un diámetro de masa media aerodinámica inferior a 30 µm y el polvo también comprende partículas portadoras grandes, y en el que el inhalador es capaz de dispensar una dosis unitaria del polvo que comprende hasta 5 mg de glicopirrolato.

De acuerdo con un segundo aspecto de la invención, el glicopirrolato se utiliza para la preparación de un medicamento tal como se ha definido anteriormente, destinado al tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias mediante la dispensación de una dosis unitaria del medicamento, comprendiendo hasta 5 mg de glicopirrolato desde un inhalador de polvo seco.

Mediante la utilización de la invención, el glicopirrolato es capaz de ejercer su efecto terapéutico a lo largo de un periodo prolongado, y un paciente se beneficiará del alivio de los síntomas durante un periodo más largo que el conseguido con los tratamientos antimuscarínicos convencionales. Además, el paciente puede requerir únicamente un régimen de tratamiento de una vez al día, y debido a que esto habitualmente evita la no administración del tratamiento, se espera un mejor cumplimiento. Además, proporcionar el agente en una formulación de liberación controlada garantiza que se alcance un pico inicial de actividad más reducido, que puede resultar en efectos secundarios reducidos asociados con la actividad anticolinérgica, por ejemplo boca seca.

Descripción del dibujo

El dibujo adjunto ilustra la invención, en el que: la figura 1 ilustra la concentración de glicopirrolato liberado a lo largo del tiempo, en una formulación de liberación controlada.

Descripción de la invención

Por medio de la invención puede utilizarse glicopirrolato para el tratamiento de las enfermedades de las vías respiratorias, particularmente COPD, asma o fibrosis quística. Además, particularmente debido a que los pacientes que presentan estas condiciones con frecuencia padecen otras complicaciones o se encuentran bajo otras terapias, la presente invención presenta utilidad en el tratamiento de determinadas poblaciones de pacientes, por ejemplo aquéllas que pueden presentar sensibilidad secundaria a complicaciones cardiovasculares, oculares o mucosales.

Las referencias en la presente memoria al "efecto farmacológico" se refieren a la capacidad del agente de aliviar los síntomas del trastorno de las vías respiratorias. Ésta puede ser una medida de los niveles de FEV₁, que se encuentran elevados en presencia del agente en comparación con los obtenidos en ausencia del tratamiento.

Puede utilizarse tecnología convencional de for-

mulación para conseguir la composición de liberación controlada. El aspecto importante es que la composición debería presentar una duración de acción superior a las 12 horas, preferentemente superior a las 15 horas o a las 18 horas, y más preferentemente superior a las 20 horas. Esto puede medirse mediante técnicas conocidas por el experto en la materia, tal como se muestra después.

Una formulación de polvo seco para la utilización en la invención se dispensa utilizando un inhalador de polvo seco (DPI). Son conocidos inhaladores de polvo seco. La formulación comprende partículas portadoras grandes que ayudan al flujo del inhalador de polvo seco hacia el interior del pulmón. Son conocidas partículas portadoras grandes, e incluyen las partículas de lactosa con un diámetro de masa media aerodinámica superior a $90\ \mu\text{m}$. Las partículas de glicopirrolato presentan un diámetro de masa media aerodinámica inferior a $30\ \mu\text{m}$, preferentemente inferior a $20\ \mu\text{m}$ y más preferentemente inferior a $10\ \mu\text{m}$. Las micro partículas con diámetros aerodinámicos comprendidos en el intervalo entre 5 y $0,5\ \mu\text{m}$ generalmente se depositarán en los bronquiolos respiratorios, mientras que las partículas de tamaño más reducido, con diámetros aerodinámicos comprendidos en el intervalo entre 2 y $0,05\ \mu\text{m}$ es probable que se depositen en los alvéolos.

El hecho de que el glicopirrolato se encuentra en una formulación de liberación controlada implica que se requieren menos dosis, y por lo tanto pueden proporcionarse inhaladores en paquetes de tratamiento que suministren el glicopirrolato a lo largo de un número extendido de días de tratamiento en comparación con los paquetes que presentan un número similar de dosis por paquete, pero desde los que se requieren dos o tres dosis cada día.

En una forma de realización preferida de la invención, el glicopirrolato se formula con un material de matriz hidrofóbica para formar micropartículas adecuadas para la inhalación. Las micropartículas pueden encontrarse dentro de los intervalos especificados anteriormente. Puede utilizarse cualquier material hidrofóbico farmacéuticamente aceptable para formular las micropartículas, y los materiales adecuados resultarán evidentes para el experto en la materia. Entre los materiales hidrofóbicos preferidos se incluyen los ácidos grasos de estado sólido, tales como el ácido oleico, el ácido láurico, el ácido palmítico, el ácido esteárico, el ácido erúrico, el ácido behénico, o derivados (tales como ésteres y sales) de los mismos. Entre los ejemplos específicos de estos materiales se incluyen las fosfatidilcolinas, los fosfatidilgliceroles y otros ejemplos de surfactantes pulmonares naturales y sintéticos. Entre los materiales particularmente preferidos se incluyen los estearatos de metal, en particular el estearato de magnesio, que ha sido autorizado para la administración por el pulmón.

Los materiales hidrofóbicos son resistentes a la disolución inmediata tras la administración, pero se descomponen a lo largo del tiempo, liberando el componente glicopirrolato.

Las composiciones también pueden comprender agentes terapéuticos adicionales, sea en forma de componentes separados, es decir en forma de micropartículas separadas, o combinados con el glicopirrolato en las micropartículas. En una forma de realización, una composición terapéutica comprende las micropartículas tales como las descritas anteriormente, conjuntamente con micropartículas que consisten en

glicopirrolato, es decir, sin ningún material de matriz hidrofóbica. Esto proporciona una composición que presenta un componente de acción rápida y un componente de liberación controlada, y puede proporcionar un alivio rápido rápidamente al paciente, conjuntamente con un efecto de más larga duración. El glicopirrolato de acción rápida puede proporcionarse en forma de micropartículas adicionales, o puede dispersarse, conjuntamente con las micropartículas hidrofóbicas, dentro de una partícula. Por ejemplo, pueden formularse partículas de polisacárido con micropartículas hidrofóbicas y glicopirrolato de acción rápida dispersado en las mismas.

Las formulaciones de liberación controlada pueden someterse a ensayo mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Puede utilizarse el ensayo de las formulaciones para la liberación de glicopirrolato en agua. Las formulaciones de liberación controlada habitualmente liberarán 50% del glicopirrolato por la disolución en agua a lo largo de un periodo superior a 10 minutos, preferentemente superior a 20 minutos y todavía más preferentemente superior a 30 minutos. Durante la administración, la formulación de liberación controlada puede liberar el glicopirrolato a lo largo de un periodo superior a 12 horas, preferentemente de 15 horas, más preferentemente de 20 horas.

Cualquier fármaco farmacéuticamente eficaz adecuado que se utilice para el tratamiento de una enfermedad respiratoria también puede coadministrarse con las composiciones de glicopirrolato de la invención. Por ejemplo, los agonistas β_2 , por ejemplo salbutamol, salmeterol y formoterol pueden formularse para la coadministración con las composiciones de glicopirrolato. Asimismo, pueden administrarse compuestos antimuscarínicos adicionales. Por ejemplo, puede administrarse el ipratropio (por ejemplo el bromuro de ipratropio) o el tiotropio. Los isómeros, formas salinas o formulaciones de contraión de los compuestos antimuscarínicos se encuentran dentro del alcance de la invención. Éstas pueden encontrarse en su forma natural o en una formulación de liberación controlada. La forma natural resulta preferida.

También pueden coadministrarse compuestos terapéuticos adicionales, incluyendo esteroides. Entre los ejemplos de esteroides adecuados se incluyen la beclometasona, el dipropionato y la fluticasona. Entre otros compuestos terapéuticos adecuados se incluyen los mucolíticos, los inhibidores de metaloproteínasa de matriz (MMPI), los leucotrienos, los antibióticos, los antineoplásicos, los péptidos, las vacunas, los antitusivos, la nicotina, los inhibidores de PDE4, los inhibidores de elastasa y el cromoglicato sódico.

La terapia de combinación puede proporcionar el efecto máximo sobre la FEV-1 y la capacidad vital. La coadministración de otros fármacos conjuntamente con el glicopirrolato de liberación lenta también puede resultar en menos efectos secundarios en comparación con la coadministración con las formulaciones convencionales de glicopirrolato, debido a que pueden existir menos contraindicaciones debido a la aparición tardía de la actividad del glicopirrolato.

El glicopirrolato presenta dos centros estereogénicos y por lo tanto existe en cuatro formas isoméricas. Cada isómero individual puede administrarse para optimizar el efecto eficaz del fármaco, y reducir la exposición sistémica a aquellos isómeros que son responsables de los efectos secundarios sistémicos.

Puede utilizarse una formulación de isómeros activos, en la que la proporción de isómeros sea de 1:1, o inferior a 1:1. Alternativamente, la formulación de isómeros activos es no racémica, o la formulación garantiza que los isómeros activos se administran a diferentes velocidades.

Las formas salinas o formulaciones de contraión del glicopirrolato se encuentran dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo el bromuro de glicopirrolato.

Resulta deseable que se utilice una formulación, de manera que los niveles plasmáticos máximos relacionados con la exposición sistémica sean inferiores a los anteriores, por ejemplo debido a la liberación controlada, proporcionando niveles plasmáticos sustancialmente constantes.

Las composiciones de acuerdo con la invención pueden producirse utilizando técnicas de formulación convencionales. En particular, puede utilizarse el secado por pulverización para producir las micropartículas que comprenden el glicopirrolato dispersado o suspendido dentro de un material que proporciona las propiedades de liberación controlada.

El procedimiento de molienda, por ejemplo, la molienda a chorro, también puede utilizarse para formular la composición terapéutica. La preparación de partículas finas mediante molienda puede conseguirse utilizando técnicas convencionales. El término "molienda" se utiliza en la presente memoria para referirse a cualquier procedimiento mecánico que aplique suficiente fuerza sobre las partículas de material activo para romper o triturar las partículas hasta formar partículas finas. Resultan adecuados para la utilización en la producción de composiciones de la invención un amplio abanico de dispositivos y condiciones de molienda. La selección de las condiciones apropiadas de molienda, por ejemplo la intensidad de molienda y su duración para proporcionar el grado requerido de fuerza se encuentran dentro de los conocimientos del experto en la materia. La molienda con bolas es un procedimiento preferido. Alternativamente, puede utilizarse un homogeneizador de alta presión en el que se fuerza un líquido que contiene las partículas a través de una válvula a alta presión, produciendo condiciones de elevada cizalla y turbulencia. Las fuerzas de cizalladura sobre las partículas, los impactos entre las partículas y las superficies de la máquina o de otras partículas, y la cavitación debida a la aceleración del líquido, pueden contribuir a la fractura de las partículas. Entre los homogeneizadores adecuados se incluyen el homogeneizador de alta presión EmulsiFlex, el homogeneizador de alta presión Niro Soavi y el microfluidizador de Microfluidics. El procedimiento de molienda puede utilizarse para proporcionar micropartículas con diámetros de mediana de masa aerodinámica tales como los especificados anteriormente. La molienda del glicopirrolato con un material hidrofóbico resulta preferente, tal como se ha indicado anteriormente.

Si resulta necesario, las micropartículas producidas mediante la etapa de molienda seguidamente pueden formularse con un excipiente adicional para producir partículas con las micropartículas hidrofóbicas dispersadas con las mismas. Esto puede conseguirse mediante un procedimiento de secado por pulverización, por ejemplo co-secado-pulverización. En la presente forma de realización, las micropartículas hidrofóbicas se suspenden en un solvente y se co-pulve-

rizan-secan con una solución o suspensión del excipiente adicional. El procedimiento de secado por pulverización produce micropartículas de un tamaño deseado que comprende las micropartículas hidrofóbicas dispersas con las mismas. Entre los excipientes adicionales preferidos se incluyen los polisacáridos. También pueden utilizarse excipientes farmacéuticamente efectivos adicionales.

La cantidad del agente activo que debe administrarse se determinará a partir de los factores habituales, tales como la naturaleza y la severidad de la enfermedad, la condición del paciente y la potencia del propio agente. Estos factores pueden ser fácilmente determinados por el experto en la materia. La formulación de liberación controlada se utiliza para sostener el efecto de broncodilatación a lo largo de un periodo prolongado y para elevar los niveles de FEV₁. Tras la dosificación inicial, y dosis posteriores, el nivel de FEV₁ puede mantenerse a un nivel más alto que el presente al inicio de la terapia. Resulta deseable proporcionar suficiente agente activo para que una dosis unitaria permita que el glicopirrolato ejerza su efecto farmacológico a lo largo de un periodo superior a 12 horas, preferentemente superior a 15 ó 18 horas, y más preferentemente superior a 20 horas. La cantidad de glicopirrolato liberado a lo largo de este periodo resultará suficiente para proporcionar alivio eficaz (broncodilatación) de la enfermedad respiratoria, durante este periodo. La medición de la broncodilatación puede llevarse a cabo mediante técnicas conocidas por el experto en la materia, incluyendo la espirometría. Ésta puede utilizarse para medir la FEV₁ a lo largo del periodo de administración. Resulta deseable alcanzar un valor de FEV₁ que sea superior al 10% del valor normal teórico, preferentemente superior al 20% y todavía más preferentemente superior al 30%, durante el periodo de administración. La cantidad de glicopirrolato en una dosis unitaria puede ser similar a la que se da a conocer en la técnica anterior, por ejemplo 0,02 a 5 mg, preferentemente menos de 2 mg, todavía más preferentemente menos de, o aproximadamente, 1 mg. Las dosis mayores o menores también pueden proporcionarse, por ejemplo menos de 100 µg. En el contexto de las micropartículas, el glicopirrolato puede encontrarse presente en, por ejemplo, más del 20% en peso, preferentemente en más del 40% en peso, y todavía más preferentemente en más del 60% en peso.

Las composiciones de la invención pueden utilizarse para tratar una enfermedad de las vías respiratorias, incluyendo el asma, la fibrosis quística, la COPD o el carcinoma pulmonar asociada a COPD concomitante.

El Ejemplo siguiente ilustra la invención.

Ejemplo

Se introdujo una mezcla de glicopirrolato micronizado y estearato de magnesio en una proporción de 75:25 en masa (masa total de aproximadamente 1 g) en un molino de bolas sobre 100 g de bolas de acero inoxidable de 2 mm de diámetro. El volumen del molino era de aproximadamente 58,8 ml. Se añadieron 5 ml de ciclohexano para humectar la mezcla. El molino se selló y se fijó dentro de una centrifuga Retsch S100. A continuación, se llevó a cabo la centrifugación a 500 rpm durante 240 minutos en total. Se extrajeron muestras reducidas (de aproximadamente 5 a 10 mg) de polvo húmedo del molino cada 60 minutos. Las muestras se secaron en un horno a 37°C bajo

vacío, previamente a la utilización de las muestras en un ensayo de disolución.

El ensayo de disolución se llevó a cabo con aproximadamente 1 mg de glicopirrolato micronizado y aproximadamente 1 mg de mezcla de glicopirrolato/estearato de magnesio molida en un molido de bolas que se había muestreado tras 60 minutos. Se utilizó un depósito de 195 ml en el ensayo de disolución. El depósito se llenó con agua y comprendía una abertura de entrada de muestreo y una abertura de salida de muestreo. Se introdujo un disco sinterizado de aproximadamente 50 mm de diámetro y 3 mm de profundidad en una abertura en la parte superior del depósito, en contacto con el agua. Se dejó caer sobre el sinterizador una masa conocida (aproximadamente 1 mg) de la muestra de ensayo y se inició un temporizador. En diversos tiempos, se extrajeron muestras de 1 ml del depósito y se sustituyeron inmediatamente por 1 ml de agua para mantener el volumen del sistema. Las muestras se analizaron en un espectrofotómetro de ultravioletas Cecil Aquarius CE7200 a una longi-

tud de onda de 200 nm. Se calculó la concentración de las muestras con un gráfico de calibración preparado previamente y se dibujó un gráfico de concentración frente al tiempo. Para establecer las características de difusión de línea base del sistema, se añadió al sistema un 1 ml de solución que contenía 1 mg de glicopirrolato y se tomaron las muestras tal como se ha indicado anteriormente. Los resultados se muestran en la figura 1.

La figura 1 muestra que la muestra que contenía sólo glicopirrolato mostraba una liberación rápida del glicopirrolato hacia el depósito, mostrando el primer punto del tiempo, a los 5 minutos, una concentración superior a 10 mg/l. Por el contrario, la composición de glicopirrolato/estearato de magnesio mostró propiedades de liberación retardada, con una concentración a los 5 minutos de aproximadamente 3,7 mg/l. La concentración máxima se alcanzó tras 40 minutos, en contraste con la del glicopirrolato solo, que alcanzó la concentración máxima ya a los 10 minutos.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Inhalador de polvo seco que comprende un medicamento adecuado para la inhalación, destinado al tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias, en el que el medicamento es un polvo seco que comprende glicopirrolato en forma de micropartículas que presentan un diámetro de mediana de masa aerodinámica inferior a $30 \mu\text{m}$ y el polvo también comprende partículas portadoras grandes, y en el que el inhalador es capaz de dispensar una dosis unitaria del polvo que comprende hasta 5 mg de glicopirrolato.

2. Inhalador según la reivindicación 1, en el que el medicamento no comprende otro agente terapéutico que el glicopirrolato.

3. Inhalador según la reivindicación 1, en el que el medicamento comprende además un agente terapéutico seleccionado de entre agonistas β_2 , esteroides, mucolíticos, inhibidores MMP, leucotrienos, antibióticos, antineoplásicos, péptidos, antitusivos, nicotina, cromoglicato sódico, inhibidores de PDE4 e inhibidores de elastasa.

4. Inhalador según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el diámetro de masa media aerodinámica es de 0,05 a $5 \mu\text{m}$.

5. Inhalador según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que las partículas portadoras grandes son partículas de lactosa que presentan un diámetro de masa media aerodinámica superior a $90 \mu\text{m}$.

6. Inhalador según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el medicamento comprende además un material de matriz hidrofóbica.

7. Inhalador según la reivindicación 6, en el que el material de matriz hidrofóbica es estearato de magnesio.

8. Inhalador según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la dosis unitaria comprende menos de 1 mg de glicopirrolato.

9. Utilización de glicopirrolato para la preparación de un medicamento según la reivindicación 1, destinado al tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias mediante la dispensación de una dosis unitaria del medicamento que comprende hasta 5 mg de glicopirrolato desde un inhalador de polvo seco.

10. Utilización según la reivindicación 9, en la que la enfermedad es asma.

11. Utilización según la reivindicación 9, en la que la enfermedad es la fibrosis quística.

12. Utilización según la reivindicación 9, en la que la enfermedad es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

13. Utilización según la reivindicación 9, en la que la enfermedad es el carcinoma pulmonar asociado a COPD concomitante.

14. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en la que el medicamento es tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8.

Figura 1

