



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 533**

51 Int. Cl.:

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06778075 .9**

96 Fecha de presentación : **31.07.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **2054057**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.05.2009**

54 Título: **Combinación de Andolast / glucocorticoides.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.10.2011

73 Titular/es: **ROTTAPHARM S.p.A.**
Galleria Unione 5
20122 Milano, IT

72 Inventor/es: **Makovec, Francesco;**
D'Amato, Massimo Maria;
Giordani, Antonio y
Rovati, Lucio Claudio

74 Agente: **Justo Bailey, Mario de**

ES 2 365 533 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

Combinación de Andolast / glucocorticoides

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a la combinación de Andolast y glucocorticoides para el tratamiento de pacientes que adolecen de asma, COPD u otras enfermedades respiratorias.

10 **Antecedentes de la invención**

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica del sistema respiratorio en la que las vías respiratorias se estrechan en respuesta a diferentes estímulos tales como exposición a alérgenos, aire frío, ejercicio y otros. Este estrechamiento provoca síntomas tales como sibilancias, dificultad para respirar, opresión en el pecho y tos, especialmente por la noche y por la mañana temprano.

15

Los medicamentos para el asma se utilizan para invertir y prevenir los síntomas y la limitación del flujo de aire, e incluyen controladores (o preventores) y calmantes. El objetivo del tratamiento consiste en conseguir el "control del asma", lo que significa minimizar los síntomas tanto por el día como por la noche, la limitación de la actividad, el estrechamiento de las vías respiratorias y el uso de broncodilatadores de rescate, y por lo tanto reducir el riesgo de exacerbaciones que ponen en peligro la vida y generan morbilidad a largo plazo.

20

Los controladores son medicamentos que se toman a diario sobre la base de un plazo largo, que son útiles para obtener y mantener el asma persistente bajo control. Los controladores incluyen glucocorticoides inhalados, modificadores de leucotrienos, estabilizadores de mastocitos, anticolinérgicos y β_2 -agonistas de acción prolongada.

25

Los calmantes incluyen agonistas selectivos de β_2 -adreno-receptor, de acción corta, tales como salbutamol y terbutalina, que actúan para aliviar la broncoconstricción y los síntomas agudos que la acompañan.

30

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (COPD) es un estado de enfermedad caracterizado por una limitación en el flujo de aire que no es totalmente reversible. La limitación en el flujo de aire es tanto progresiva como asociada a una respuesta inflamatoria anómala de los pulmones a partículas nocivas, relacionada con mayor frecuencia con el humo de los cigarrillos.

35

La característica de limitación crónica del flujo de aire de la COPD, está provocada por una mezcla de una pequeña enfermedad de las vías respiratorias (bronquiolitis obstructiva) y destrucción parenquimal (enfisema).

40

La inflamación crónica provoca una remodelación y un estrechamiento de las vías respiratorias pequeñas. La destrucción del parénquima pulmonar, también por procesos inflamatorios, conduce a la pérdida de fijaciones alveolares en las vías respiratorias pequeñas y reduce el retroceso elástico del pulmón; a su vez, estos cambios disminuyen la capacidad de las vías respiratorias para mantenerse abiertas durante la espiración. Los términos "enfisema" y "bronquitis crónica" son con frecuencia utilizados clínicamente y están incluidos en la definición de la COPD. El enfisema, o destrucción de las superficies de intercambio gaseoso del pulmón (alveolos), describe una de las diversas anomalías estructurales presentes en pacientes con COPD.

45

Según se ha mencionado en lo que antecede, la COPD está delineada por inflamación crónica a través de las vías respiratorias, enfisema y vasculatura pulmonar. La intensidad, así como también las características celulares y moleculares de la inflamación, varían según avanza la enfermedad. Con el tiempo, la inflamación daña los pulmones y conduce a cambios patológicos característicos de la COPD (Sutherland et al.; N. Engl. J. Med. 2004 (350), 2689-70). De hecho, la COPD está caracterizada por un incremento de neutrófilos, macrófagos, y linfocitos T en diversas partes de los pulmones. También puede existir un incremento de células eosinófilas en algunos pacientes, en particular durante las exacerbaciones.

50

La terapia farmacológica se utiliza para evitar y controlar los síntomas, reducir la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones, mejorar el estado de salud, y mejorar la tolerancia al ejercicio. Por lo tanto, el tratamiento de la COPD depende en gran medida de los medicamentos antiinflamatorios y broncodilatadores. Sin embargo, ninguno

55

de los medicamentos existentes para la COPD se ha demostrado que modifique el deterioro a largo plazo de la función pulmonar que constituye el sello de esta enfermedad.

5 El Andolast (CR 2039), definido químicamente como N-4-(5-tetrazoil)-fenil-4-(5-tetrazoil)-benzamida es un novedoso agente antialérgico y antiinflamatorio, perteneciente a una nueva clase de abridores del canal de potasio (K⁺) activados por el calcio.

10 Diferentes series de experimentos han demostrado que el Andolast realiza los diferentes componentes de la respuesta inflamatoria de las vías respiratorias. El compuesto reduce tanto las respuestas inflamatorias mediadas por anticuerpos como mediadas por células en sujetos atópicos. Con respecto a lo anterior, el Andolast tiene un potente efecto inhibitorio sobre la síntesis de IgE dependiente de IL-4 por linfocitos B humanos a partir de donantes alérgicos: este efecto conduce a la reducción de la sensibilización de mastocitos provocada por alérgenos y en consecuencia, a la inhibición de liberación de mediador dependiente de IgE.

15 Con respecto a los procesos mediados por células, los datos preliminares in-vivo de pacientes asmáticos atópicos indicaron que el Andolast induce un efecto inhibitorio en la producción de linfocitos T (Th₂) de la citoquina IL-5 reclutadora de células eosinófilas.

20 La evidencia de farmacología clínica actual indica que el Andolast, administrado por inhalación en dosis comprendidas en la gama de 2 a 20 mg, evita de una manera dependiente de la dosis, la hiper sensibilidad tanto a objetivos de broncoestimulación específicos como no específicos tales como AMP, ejercicio, UNDW (agua destilada nebulizada ultrasónicamente) y CAH (hiperventilación de aire frío-seco) en pacientes asmáticos moderados-suaves. Además, el Andolast impide por completo tanto la respuesta temprana como tardía de la vía respiratoria a continuación de la prueba de antígeno específico.

25 **Descripción detallada de la invención**

Según se ha especificado en lo que antecede, la presente invención se refiere a una novedosa combinación de medicamento de Andolast y glucocorticoides para el tratamiento de pacientes que adolecen de asma, COPD u otras enfermedades respiratorias.

30 El Andolast (CR 2039), definido químicamente como N-4-(5-tetrazoil)-fenil-4-(5-tetrazoil)-benzamida, ha sido mencionado en el documento WO 90/099989 como un agente potencial para el tratamiento de diversas condiciones que pueden ser atribuidas a hipersensibilidad a alérgenos, tales como asma bronquial, rinitis alérgica y conjuntivitis, y en el documento DP 1634595 como un medicamento que puede ser utilizado para el tratamiento de la COPD.

35 Además, se han descrito formulaciones farmacéuticas adecuadas para el uso de Andolast en el tratamiento del asma, en el documento US 5976576.

40 El Andolast se utiliza como sal di-sodio (y/o como solvato de la misma).

Con preferencia, el Andolast y los glucocorticoides son administrados por inhalación en dosis terapéuticamente eficaces que, cuando se combinan, proporcionan un efecto beneficioso rápido y sostenido para tratar el asma, la COPD, y otros desórdenes de las vías respiratorias.

45 **Definiciones**

El Andolast puede formar sales y solvatos que caen dentro del alcance de esta invención. La referencia a Andolast se entiende que incluye también las sales y solvatos del mismo, a menos que se indique otra cosa.

50 Los glucocorticoides son una subclase de los corticosteroides, hormonas que son producidas en la corteza adrenal y que están involucradas en una amplia gama de acciones fisiológicas tales como el control de los carbohidratos, el metabolismo de grasas y proteínas, y son antiinflamatorios al impedir la liberación de fosfolípidos, la reducción de la acción eosinófila y otros mecanismos.

55 Los glucocorticoides sintéticos se utilizan en el tratamiento del dolor en las articulaciones, la dermatitis, hepatitis, lupus eritematoso, reacciones alérgicas, asma y otras enfermedades por sustitución de glucocorticoide.

Los agentes glucocorticoides farmacológicamente activos preferidos para el su uso de acuerdo con la presente invención incluyen, aunque sin limitación, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, budesonida, furoato de mometasona, zoticasona, dexametasona y ciclosonida.

5 El término “combinación” aplicado a ingredientes activos se utiliza en la presente memoria para definir una única composición (formulación) farmacéutica que comprende tanto medicamentos de la invención (es decir, Andolast y glucocorticoide) como dos composiciones (formulaciones) farmacéuticas separadas, comprendiendo cada una de ellas un solo medicamento de la invención (es decir, Andolast o un glucocorticoide), para ser administradas conjuntamente.

10 Dentro del significado de la presente invención, el término “administración conjunta” se utiliza para referirse a la administración de Andolast y de un glucocorticoide simultáneamente en una composición, o simultáneamente en composiciones diferentes, o secuencialmente.

15 Para que la administración secuencial sea considerada “conjunta”, sin embargo, el Andolast y el glucocorticoide deben ser administrados separadamente por un intervalo de tiempo que permita aún obtener un rápido inicio de la acción, así como también una buena eficacia a largo plazo para el tratamiento del asma, la COPD y otras enfermedades respiratorias. Por ejemplo, el Andolast y el glucocorticoide deben ser administrados el mismo día (por ejemplo, cada uno de ellos, una o dos veces al día), con preferencia dentro de una cada uno de ellos respecto al otro, y más preferiblemente de manera simultánea.

20 El término “tratamiento” se utiliza en la presente memoria para indicar que mejora, alivia, retarda o impide al menos un síntoma de enfermedad en un sujeto. Por ejemplo, en relación con pacientes con asma alérgica, el término “tratar” puede significar mejorar la calidad de vida de los pacientes, asociada a menos exacerbaciones y mayores reducciones en el uso de glucocorticoides inhalados.

25 Según se utiliza en la presente memoria, el término “terapéuticamente efectiva” aplicado a dosis o cantidades, se refiere a aquella cantidad de un compuesto o una composición farmacéutica que es suficiente para obtener como resultado una actividad deseada tras la administración a un ser humano que tenga necesidad de la misma. Más específicamente, el término “terapéuticamente efectiva” se refiere a aquella cantidad de compuesto o de composición farmacéutica que es suficiente para reducir o eliminar al menos un síntoma del asma, la COPD y otros desórdenes de las vías respiratorias.

30 La frase “farmacéuticamente aceptable”, según se utiliza en relación con composiciones de la invención, se refiere a entidades moleculares y otros ingredientes de tales composiciones que son fisiológicamente tolerables y no producen reacciones adversas cuando se administran a los humanos. Con preferencia, según se utiliza aquí, el término “farmacéuticamente aceptable” significa aprobado por la agencia reguladora del gobierno Federal o estatal, o listada en la U.S. Pharmacopeia, o en otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en humanos.

35 Dentro del significado de la presente invención, su uso se entiende como que significa inhalación oral, preferentemente administrado en forma de aerosol, teniendo el aerosol un diámetro de partícula de entre 0,1 y 10 micrómetros y un diámetro medio comprendido con preferencia entre 1 y 3 micrómetros.

40 La cabina de generación de aerosol puede ser realizada mediante pulverizadores de chorro a presión, aerosoles de propelente medido, o por medio de inhaladores portátiles convencionales sin propelente para polvos secos como por ejemplo, MIAT Monohaler®, Diskhaler®, Turbohaler® y Rotadisk®.

45 Las formas de administración, dependiendo del sistema de inhalación utilizado, pueden comprender los excipientes requeridos. En el caso de portadores solubles en agua de inhaladores en polvo, con preferencia lactosa, edulcorantes, con preferencia sacarina de sodio, saborizante, con preferencia mentol o aceite de menta; en el caso de propelentes medidos de aerosol, emulsificadores, estabilizadores, conservantes.

50 La sal di-sodio de Andolast se administra en un rango de dosificación de 2 a 24 mg, ventajosamente de 8 a 16 mg, de una a tres veces al día.

55

El glucocorticoide, dependiendo del compuesto activo, se administra normalmente en una dosificación de 0,05 a 2 mg por día. En el caso de la budesonida, la dosificación diaria preferida puede estar comprendida en la gama de 0,1 a 1 mg por día.

5 La invención proporciona además preparaciones farmacéuticas para el tratamiento del asma, la COPD y otros desórdenes de las vías respiratorias, cuyas preparaciones comprenden como compuestos activos, Andolast y un glucocorticoide.

10 La invención proporciona también un medicamento farmacéutico que comprende uno o más contenedores que contienen uno o más de los ingredientes de las formulaciones de la invención. En una realización relativa, la presente invención proporciona un kit para la preparación de las composiciones farmacéuticas de la invención, comprendiendo dicho kit Andolast en un primer contenedor, y un glucocorticoide en un segundo contenedor, y, opcionalmente, instrucciones para mezclar los dos medicamentos y/o para administración de las composiciones. Cada contenedor del kit puede incluir también, opcionalmente, uno o más portadores fisiológicamente aceptables y/o excipientes y/o sustancias auxiliares. Asociada a tal(es) contenedor(es) puede existir una mención sobre la forma prescrita por la agencia gubernamental que regula la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos, cuya mención refleja la aprobación por la agencia de la fabricación, el uso o la venta para administración humana.

20 De acuerdo con los procedimientos de la presente invención, las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente memoria son administradas a los pacientes en dosis terapéuticamente efectivas, con preferencia, de mínima toxicidad. Con preferencia, el Andolast y el glucocorticoide se utilizan, cada uno de ellos, con una dosificación tal que, cuando se combinan, proporcionan un efecto incrementado, y más preferiblemente, un efecto no observado con la administración de cada agente por sí solo.

25 La invención se ilustra mejor mediante las composiciones farmacéuticas específicas que siguen.

Ejemplo 1:

	Sal di-sodio de Andolast	8,00 mg
	Budesonida	0,20 mg
30	Lactosa	7,00 mg
	Mentol	0,30 mg
	Sacarina de sodio	<u>0,50 mg</u>
	Total	16,00 mg

Ejemplo 2:

	Sal di-sodio de Andolast	16,00 mg
	Budesonida	0,20 mg
	Lactosa	6,80 mg
	Mentol	0,40 mg
40	Sacarina de sodio	<u>0,60 mg</u>
	Total	24,00 mg

Ejemplo 3:

	Sal di-sodio de Andolast	8,00 mg
45	Propionato de fluticasona	0,25 mg
	Lactosa	7,00 mg
	Mentol	0,30 mg
	Sacarina de sodio	<u>0,45 mg</u>
	Total	16,00 mg

Ejemplo 4:

	Sal di-sodio de Andolast	8,00 mg
	Dipropionato de beclometasona	0,25 mg
	Lactosa	7,00 mg
55	Mentol	0,30 mg
	Sacarina de sodio	<u>0,45 mg</u>
	Total	16,00 mg

La eficacia del Andolast, los glucocorticoides y sus combinaciones, fue determinada en estudios pre-clínicos utilizando modelos animales pequeños (por ejemplo, ratas), en los que se ha encontrado que ambos componentes de la invención son terapéuticamente eficaces.

- 5 La combinación de medicamento de la invención no solo es altamente efectiva a dosificaciones relativamente bajas, sino que también posee una baja toxicidad y produce pocos efectos colaterales.

Estudios pre-clínicos

- 10 El tratamiento por combinación de Andolast con prednisolona, tomada como representante de los glucocorticoides, ha sido estudiado en comparación con la monoterapia de los mismos medicamentos en un modelo de eosinofilia pulmonar y de hiper-reactividad en ratas, imitando condiciones de asma humana.

Efecto de la eosinofilia inducida por Sephadex e hipersensibilidad pulmonar en ratas

- 15 La eosinofilia y la hipersensibilidad, son características del asma crónica. La eosinofilia y la hipersensibilidad en los pulmones de las ratas fueron inducidas por inyección intravenosa de partículas de Sephadex, de acuerdo con el procedimiento de Spicer et al. (Brit. J. Pharmacol. (1990), 101, 821-828). Una sola inyección de Sephadex G100 induce un incremento del número de células eosinófilas en los fluidos de lavado broncoalveolar (BAL) de las ratas, y además, los animales se vuelven hipersensibles a la broncoconstricción inducida por acetilcolina (Ach).

- 20 En este contexto, examinamos el efecto del Andolast, la prednisolona y una combinación de estos dos medicamentos.

En el día 0, los animales fueron inyectados i.v. (5 ml/kg) con 1,5 mg/ml de suspensión de Sephadex G100.

- 25 El mismo día las ratas recibieron los medicamentos 1 hora antes y 3 horas después de la inyección de G100. El tratamiento con el medicamento fue seguido, una vez al día desde el día 1 hasta el día 3 y 1 hora antes, de medición de respuesta de las vías respiratorias a Ach en el día 4.

- 30 La sal di-sodio de Andolast fue proporcionada i.m. a 3 ml/kg disuelta en solución salina, la prednisolona fue proporcionada por vía oral a 3 ml/kg suspendida en metilcelulosa al 0,5%. La broncoconstricción fue inducida mediante Ach; se administró i.v. (1 ml/kg) a intervalos de 5 minutos, y se incrementó desde 0,03, 0,1, 0,3 hasta 3 mg/kg.

- 35 La broncoconstricción fue determinada como ED₅₀ (mg/kg), es decir, la dosis de Ach que produjo el 50% de respuesta calculada a partir de la línea de regresión de la curva de dosificación-respuesta.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1.

Grupo de tratamiento	Dosis (mg/kg)	Ach ED ₅₀ (mg/kg)	Efecto Protector ¹ (%)
Control (C)	-	0,32	-
G-100 (G)	-	0,14	-
G-100 (T)	Andolast (3)	0,20	33,3
G-100 (T)	Prednisolona (1)	0,16	11,1
G-100 (T)	Prednisolona (10)	0,30	88,8
G-100 (T)	Andolast (3) + Prednisolona (1)	0,28	77,7

(1) El efecto protector (%) fue calculado mediante la fórmula:

$$\frac{(T-G)}{(C-G)} \times 100$$

- 40 Los efectos protectores calculados del Andolast (3 mg/kg) y la prednisolona (1 mg/kg) considerados por sí solos, fueron del 33,3% y del 11,1%, respectivamente, mientras que la prednisolona (10 mg/kg) produjo una protección casi completa (88,8%). El tratamiento mediante la combinación a las dosis dadas, produjo una protección del 77,7%.

Por lo tanto, el tratamiento mediante la combinación produjo un incremento sinérgico de eficacia para ambos medicamentos, ya que, por ejemplo, el Andolast (3 mg/kg) fue capaz de producir un incremento de eficacia de la prednisona (1 mg/kg) de alrededor de 7 veces.

5 Las cantidades de células eosinófilas en el fluido BAL se incrementaron significativamente en las ratas inyectadas (control) con Sephadex ($2,6 \times 10^6$) en comparación con las ratas normales (aproximadamente 1×10^4).

10 La prednisona (10 mg/kg) suprimió por completo la eosinofilia en los fluidos BAL, mientras que la prednisona (1 mg/kg) fue pobremente eficaz (2×10^6).

El Andolast (3 mg/kg) inhibió ligeramente la eosinofilia pulmonar ($1,75 \times 10^6$), mientras que el tratamiento de la combinación produjo una protección de aproximadamente un 80% ($0,52 \times 10^6$).

15 Por lo tanto, también en el caso de eosinofilia en los fluidos BAL, el tratamiento de la combinación produjo un efecto protector sinérgico para ambos medicamentos.

Estudios Clínicos

Seguridad y eficacia de Andolast como añadido a los glucocorticoides en el alivio del asma alérgica

Para averiguar la seguridad y la eficacia de Andolast en pacientes adultos con asma persistente tratada con glucocorticoides, se propuso realizar una prueba de grupo paralela, de respuesta a dosificación, de doble anonimato, controlada con placebo, aleatorizada, multicentro, de Andolast inhalado como tratamiento añadido a una baja dosis de budesonida inhalada para investigar la eficacia y la seguridad de esta combinación de medicamento.

25 La sinopsis que sigue describe un posible diseño del estudio.

Solamente pacientes con asma alérgica persistente de suave a moderada ($FEV_1 \leq 80\%$ de valor pronosticado) deberán ser inscritos en este estudio.

30 Para participar, los pacientes deberán haber recibido durante un período de introducción de 4 semanas una dosis adecuada de glucocorticoide inhalado de dosificación medida (budesonida 400 mcg b.i.d.) para llegar a un control del asma adecuado.

35 Pacientes idóneos, es decir, pacientes que hayan logrado un control del asma como se muestra mediante una mejora significativa de FEV_1 y de los síntomas, deberán ser aleatorizados, estratificados de acuerdo con la gravedad del asma en cuatro grupos de tratamiento, como sigue:

- Placebo (budesonida 100 mcg b.i.d.)
- 40 - Andolast (budesonida 100 mcg + sal di-sodio de Andolast 8 mg b.i.d.)
- Andolast (budesonida 100 mcg + sal di-sodio de Andolast 16 mg b.i.d.)
- Andolast (budesonida 100 mcg + sal di-sodio de Andolast 24 mg b.i.d.)

45 Los pacientes deberán registrar la función pulmonar y los síntomas de asma durante las horas del día y durante las horas de la noche, durante todo el estudio.

50 El objetivo principal del estudio consiste en averiguar el efecto del tratamiento sobre la obstrucción de las vías respiratorias (FEV_1 , PEF y FVC), el uso de medicación de "rescate", el resultado de los síntomas de asma durante el día y la noche, la limitación de la actividad, el número de exacerbaciones, el tiempo hasta la primera exacerbación de asma, abandono de exacerbación asmática grave.

55

REIVINDICACIONES

- 5 1.- El uso de (i) una cantidad terapéuticamente efectiva de sal di-sodio de Andolast y/o un solvato de la misma y (ii) una cantidad terapéuticamente efectiva de un glucocorticoide para preparar un medicamento para el tratamiento del asma, la COPD, o una enfermedad respiratoria, en un paciente con necesidad de tal tratamiento.
- 10 2.- El uso de la reivindicación 1, en el que la enfermedad respiratoria se elige entre bronquitis, bronquitis obstructiva, bronquitis alérgica, fibrosis pulmonar, neumonía, enfisema.
- 3.- El uso de la reivindicación 1, en el que el glucocorticoide se elige entre dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, budesonida, dexametasona, furoato de mometasona, zoticasona y ciclosonida.
- 15 4.- El uso de la reivindicación 1, en el que, en dicho tratamiento, la sal di-sodio de Andolast y el glucocorticoide se administran conjuntamente o secuencialmente.
- 5.- El uso de la reivindicación 1, en el que, en dicho tratamiento terapéutico, la sal di-sodio de Andolast y el glucocorticoide se administran simultáneamente, secuencialmente o separadamente, mediante inhalación oral.
- 20 6.- El uso de la reivindicación 1, en el que la sal di-sodio de Andolast se utiliza como adición a los glucocorticoides en tratamientos de mantenimiento a largo plazo del asma, la COPD y otras enfermedades respiratorias.
- 7.- El uso de la reivindicación 1, en el que dicho medicamento comprende sal di-sodio de Andolast y budesonida, como ingredientes activos.
- 25 8.- El uso de la reivindicación 1, en el que dicho medicamento comprende sal di-sodio de Andolast y dipropionato de beclometasona, como ingredientes activos.
- 9.- El uso de la reivindicación 1, en el que dicho medicamento comprende sal di-sodio de Andolast y propionato de fluticasona, como ingredientes activos.
- 30 10.- El uso de la reivindicación 1, en el que la sal di-sodio de Andolast debe ser administrada en un rango de dosificación de entre 2 y 24 mg de 1 a 3 veces al día, y el glucocorticoide debe ser administrado a una dosificación de 0,05 a 2 mg por día.
- 35 11.- Una composición farmacéutica para el tratamiento del asma, la COPD o una enfermedad respiratoria, que comprende (i) sal di-sodio de Andolast, (ii) un glucocorticoide, y (iii) un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, en la que el Andolast y el glucocorticoide están presentes en dosis terapéuticamente efectivas.
- 40 12.- La composición farmacéutica de la reivindicación 11, siendo la composición adecuada para su administración como polvo seco para inhalación oral.
- 45 13.- Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, la cual contiene también un saborizante tal como mentol o aceite de menta, en una relación en peso de entre un 0,5 y un 10% con referencia a la sal di-sodio de Andolast, preferentemente junto con un edulcorante tal como fructosa, manitol, sacarina de sodio y un portador inerte soluble en agua, tal como lactosa.
- 50 14.- Un inhalador de dosificación medida presurizada oral, para el suministro de polvo seco que contiene una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13.
- 15.- Una cápsula de gelatina dura que contiene una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13 para su uso con un dispositivo adecuado para el suministro de polvos secos para inhalación oral.
- 55 16.- El uso de una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del asma, la COPD, o una enfermedad respiratoria.