

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 232**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/7048** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

**C07H 17/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2006 E 06767044 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2012 EP 1908473**

54 Título: **Claritromicina o una sal derivada para su uso en un procedimiento para tratar el enfisema pulmonar**

30 Prioridad:

**24.06.2005 US 165201**

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

**05.03.2013**

73 Titular/es:

**TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD (100.0%)  
24-1 TAKADA 3-CHOME  
TOSHIMA-KU TOKYO 170-8633, JP**

72 Inventor/es:

**TAKAYAMA, KIYOSHI**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

**ES 2 397 232 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**

Claritromicina o una sal derivada para su uso en un procedimiento para tratar el enfisema pulmonar.

**CAMPO TÉCNICO**

5 La presente invención se refiere al uso de la claritromicina o una sal derivada en un procedimiento para tratar el enfisema pulmonar. Más específicamente, se refiere a una composición farmacéutica que comprende claritromicina o una sal derivada para tal propósito.

**TÉCNICA ANTERIOR**

10 El pulmón se bifurca desde los bronquios y se subdivide gradualmente de forma cada vez más fina para formar las estructuras finales en forma de bolsa que se conocen como "alveolos". El alveolo está compuesto de células epiteliales alveolares, células vasculares y matrices extracelulares (como elastina o colágeno). El alveolo es un lugar de importancia donde se realiza el intercambio gaseoso del cuerpo.

El enfisema pulmonar es un síntoma en el que se destruyen las paredes alveolares y las microestructuras de los alveolos se dilatan. El enfisema pulmonar reduce la eficacia del intercambio gaseoso y la retracción elástica del pulmón, y puede eventualmente conducir a la disminución de la función pulmonar.

15 Es sabido que las células inflamatorias, como los macrófagos alveolares o los neutrófilos que son reclutados hacia el pulmón, estaban considerablemente implicados en el enfisema pulmonar activado por el tabaquismo, la contaminación del aire, gases nocivos o similares (Barnes, P.J y col., Nature Reviews/ Drug Discovery, Vol. 1, 437 – 446 (2002)). Se ha informado de que los macrófagos y neutrófilos se activaban por sustancias dañinas presentes en el humo del tabaco o en el aire contaminado (aunque el mecanismo detallado se desconoce) y sustancias liberadas  
20 (como citocinas o proteasas) capaces de aumentar la inflamación participando en la destrucción de las paredes alveolares (Barnes, P.J. y cols., Pharmacol Rev. Dic 2004; 56 (4): 515 – 48).

Actualmente, los broncodilatadores que mejoran la restricción del flujo de aire, como los anticolinérgicos y los estimulantes de los receptores  $\beta_2$ , son muy usados como medicamentos para el enfisema pulmonar. Sin embargo, no han sido capaces de paliar la destrucción de alveolos pulmonares ni de retrasar la progresión del propio enfisema pulmonar. Se recomienda el uso de antiinflamatorios esteroideos en la etapa de exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), es decir, en casos que implican infección y deterioro de la función pulmonar. Se ha informado, sin embargo, de que no son eficaces contra el propio enfisema pulmonar. Como técnica relacionada, se ha descrito que las azitromicinas con un anillo de 15 miembros mostraba eficacia contra enfermedades inflamatorias no infecciosas (solicitud japonesa publicada 2004-531539; documento JPA2004531539 o documento WO2002/087596). Sin embargo, se resaltó también que los macrólidos con anillos de 14 miembros difieren de los que tienen 15 miembros en sus acciones farmacológicas incluyendo la acción antiinflamatoria  
25 (ibidem).  
30

**DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN**

Problemas a resolver

35 Es un objeto de la presente invención proporcionar un medicamento para su uso en un procedimiento para tratar el enfisema pulmonar.

Modo de resolver los problemas

40 Como resultado de una investigación intensa y diligente, los inventores de la presente invención han logrado esta invención al descubrir que la claritromicina reduce la reacción inflamatoria mejorando el enfisema pulmonar en modelos murinos con enfisema pulmonar inducido por humo de tabaco imitando el enfisema pulmonar humano y que la claritromicina es útil como agente terapéutico para su uso en un procedimiento para tratar el enfisema pulmonar.

Específicamente, esta invención proporciona el uso de la claritromicina o sales derivadas en un procedimiento para tratar el enfisema pulmonar.

45 Esta invención también proporciona una composición farmacéutica para su uso en un procedimiento para tratar el enfisema pulmonar compuesto de una cantidad eficaz de claritromicina o una sal derivada y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

**EFFECTOS DE LA INVENCIÓN**

50 De acuerdo con esta invención, se ha demostrado que la claritromicina o una sal derivada es eficaz como medicamento para su uso en un procedimiento para tratar el enfisema pulmonar.

**MEJOR FORMA DE LLEVAR A CABO LA INVENCIÓN**

55 Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "trastorno pulmonar causado por la destrucción de alveolos pulmonares" se refiere a una enfermedad pulmonar desencadenada por la destrucción de las células de los alveolos pulmonares debida al tabaquismo, la contaminación del aire, los gases nocivos, el envejecimiento o similares. Especialmente destaca el "enfisema pulmonar (dolencia)", en el cual debido a la destrucción de los alveolos pulmonares, la pared alveolar pulmonar se desintegra causando la adhesión de alveolos pulmonares adyacentes y la formación de una cavidad. En la dolencia denominada enfisema pulmonar, los alveolos pulmonares del tracto respiratorio periférico también se destruyen, dando como resultado el trastorno obstructivo del flujo de aire.

Este síntoma se clasifica dentro de la “enfermedad pulmonar obstructiva crónica”. Las enfermedades que muestran síntomas que se caracterizan por la ya mencionada destrucción de alveolos pulmonares se conocen colectivamente como “trastorno pulmonar causado por la destrucción de alveolos pulmonares”. Estos trastornos pulmonares pueden ir acompañados con frecuencia de infecciones.

5 La claritromicina utilizada en esta invención es un compuesto conocido y su descripción detallada (procedimiento de producción, actividad antibacteriana, etc.) se describe en, por ejemplo, la solicitud de patente japonesa Sho 61-52839 (JP61052839B). Según se usa en el presente documento, el término “una sal de claritromicina” se refiere a una sal de claritromicina farmacéuticamente aceptable. Específicamente, se mencionan las sales con ácidos orgánicos como el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido esteárico y el ácido succínico; la sal con ácido metanosulfónico; la sal con ácido aminoetanosulfónico; y las sales con aminoácidos como ácido aspártico y ácido glutámico. En esta invención se puede usar un derivado farmacéuticamente aceptable en el lugar de la claritromicina. Este derivado se refiere a un derivado que contenga la estructura básica de la claritromicina, que se haya derivatizado y que presente la misma función farmacológica que la claritromicina. El derivado particularmente útil es un éster de claritromicina que experimenta hidrólisis *in vivo* liberando claritromicina. Estos derivados se conocen también como “profármacos” y en concreto los ésteres son bien conocidos de los expertos en la técnica.

10 Cuando se usa la claritromicina en esta invención, puede formularse en preparaciones farmacéuticas estándar. Específicamente, la claritromicina o una sal derivada se combina con un vehículo farmacéuticamente aceptable (p. ej., un excipiente, un aglutinante, un disgregador, un aromatizante, un emulsionante, un diluyente y un solubilizante) para preparar una composición farmacéutica. Esta composición farmacéutica puede administrarse a un mamífero en forma de una preparación adecuada para vía oral o parenteral, incluyendo comprimidos, pastillas, polvos, granulados, cápsulas, disoluciones, emulsiones, suspensiones, inyectables, supositorios, inhaladores y parches transdérmicos.

Al producir estas preparaciones puede añadirse un disolvente, un solubilizante, un tampón isotónico, un conservante, un antioxidante, un excipiente, un aglutinante, un lubricante y un estabilizante.

25 Específicamente, entre los disolventes se incluyen agua, suero salino fisiológico, etc.; los solubilizantes incluyen etanol, polisorbatos, cremophor, etc.; los excipientes incluyen lactosa, almidón, celulosa cristalina, manitol, maltosa, hidrogenofosfato, anhídrido silícico anhidro ligero, carbonato cálcico, etc.; los aglutinantes incluyen almidón, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa, goma arábiga, etc.; los disgregantes incluyen almidón, carboximetilcelulosa de calcio, etc.; los lubricantes incluyen estearato de magnesio, talco, aceites hidrogenados, etc.; y los estabilizantes incluyen lactosa, manitol, maltosa, polisorbatos, macrogoles aceite de ricino hidrogenado polioxietileno, etc.

Se puede añadir a las preparaciones glicerol, dimetilacetamida, lactato de sodio al 70 %, un tensioactivo y una sustancia básica (p.ej. hidróxido de sodio, etilendiamina, etanolamina, carbonato de sodio, arginina, metilglucamina y tris-aminometano) cuando sea necesario.

35 Tal como se usa en el presente documento, el término “una cantidad eficaz”, quiere decir una cantidad de composición suficiente para ejercer un efecto farmacológico deseado cuando se administra la claritromicina o una sal derivada, preferiblemente como una composición farmacéutica, a un mamífero que necesita tratamiento. Cuando se va a usar la claritromicina o una sal derivada con el objetivo del tratamiento, el efecto farmacológico deseado quiere decir que se puede conseguir la curación o mejoría del síntoma en el mamífero que está mostrando dicho síntoma.

40 La dosificación de la claritromicina o una sal derivada vendrá determinada por los resultados de las pruebas realizadas con animales y otras circunstancias varias de manera que la dosis completa no pueda exceder un cierto nivel cuando se administra una sola vez o repetidamente. No es necesario indicar que la dosificación real variará dependiendo del procedimiento para administración y del estado del paciente o animal al que se va a tratar, específicamente en el intervalo de 10 a 1000 mg y según la edad, peso corporal, género, susceptibilidad, dieta (alimentación), el tiempo de administración, cualquier otro fármaco que se use conjuntamente, o el grado del síntoma. La dosificación adecuada y la frecuencia de administración deben ser determinadas por el especialista médico tras una determinación de la dosis óptima según la pauta ya mencionada.

## EJEMPLOS

50 Esta invención se describirá concretamente y más extensamente por referencia a un ejemplo de preparación y a ejemplos de ensayo; sin embargo, la invención no se limitará a estos ejemplos.

### Ejemplo de preparación 1

	Claritromicina	50 mg
	Lactosa	40 mg
55	Almidón de maíz	49,75 mg
	Celulosa cristalina	17 mg
	Carmelosa cálcica	17 mg
	Hidroxipropilcelulosa	5,25 mg
	Estearato de magnesio	1 mg
60	Total	180 mg

La claritromicina, la lactosa, el almidón de maíz, la celulosa cristalina y la carmelosa cálcica se mezclaron uniformemente. A lo anterior se añadió una disolución acuosa de hidroxipropilcelulosa al 10 %. Después de combinar la mezcla, los gránulos se secaron y se tamizaron por un filtro de malla 30M para formar gránulos uniformes. Se añadió estearato de magnesio a los gránulos a medida que se comprimían para formar comprimidos.

- 5 La acción farmacológica de la claritromicina (mejoría de la dolencia enfisema pulmonar) se explicará a continuación mediante ejemplos de ensayo.

Ejemplo de ensayo 1: efecto farmacológico en modelos murinos con enfisema inducido por el humo del tabaco.

- 10 Los modelos murinos con enfisema inducido por el humo del tabaco que imitan el enfisema pulmonar humano se desarrollaron de acuerdo con el procedimiento que se describe en Hautamaki, R.D. y cols., Science 1997, 277: 2002 – 2004 o Saphiro, S.D. y cols., Am. J. Pathol. (2003) 163: 2329 – 2335. Específicamente, hembras de ratón C57black/6 de 12 semanas de edad fueron expuestas al humo de dos cigarrillos al día, 6 días a la semana durante 6 meses.

- 15 La administración de claritromicina se realizó por vía oral con una tasa de 25, 50 o 100 mg/kg de peso corporal dos veces al día (mañana y tarde) durante el periodo de exposición al humo del tabaco. El  $ABC_0$  (área bajo la curva) de la claritromicina en plasma obtenida cuando se administraron 50 mg/kg a los ratones de una sola vez fue de 2,677  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  mientras que el  $ABC_0$  de la claritromicina obtenida cuando se administraron 200 mg de claritromicina de una sola vez a un ser humano normal fue de 8,98  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ . La primera concentración fue sustancialmente menor que la última y fue una concentración adecuada para usar clínicamente.

- 20 El índice de la mejoría del enfisema pulmonar siguió el procedimiento descrito en Hautamaki R.D. y col., *ibidem* o Shapiro, S.D. y col., *ibidem*.

Se prepararon especímenes patológicos teñidos con hematoxilina-eosina de los modelos murinos y se seleccionaron diez campos visuales bajo el microscopio de manera aleatoria, en los que se midió el tamaño medio de los alveolos pulmonares. Un aumento del tamaño medio de los alveolos pulmonares se considera como un índice de la destrucción de los alveolos pulmonares, es decir, del enfisema pulmonar.

- 25 La Tabla 1 muestra el factor de mejoría del enfisema pulmonar en el modelo murino con enfisema pulmonar inducido por el humo del tabaco. Seis meses de tabaquismo (es decir, de exposición al humo del tabaco) aumentaron el grado de enfisema pulmonar en un 20 % respecto al grupo de no fumadores (control). El enfisema pulmonar mejoró en un 47 % en el grupo al que se le administró claritromicina (25 mg/kg) y hasta un máximo de 87 % en el grupo al que se le administró claritromicina (50 mg/kg). Estos resultados indican que la claritromicina es eficaz contra el enfisema pulmonar.
- 30

Tabla 1

	Tamaño de los alveolos pulmonares	Significancia estadística	Grado de enfisema pulmonar (%)	Factor de mejoría (%)
No-fumadores	32,21 ± 0,507			
Fumadores + solvente	38,51 ± 0,765	0,0004 (vs. no fumadores)	20	0
Fumadores + claritromicina (25 mg/kg)	35,60 ± 1,425	0,1001 (vs. fumadores)	10,6	47
Fumadores + claritromicina (50 mg/kg)	33,16 ± 0,890	0,0046 (vs. fumadores)	3	85
Fumadores + claritromicina (100 mg/kg)	34,35 ± 0,936	0,0092 (vs. fumadores)	6,7	66,5

(media ± DE)

5 Se determinaron los recuentos celulares de células inflamatorias (macrófagos y neutrófilos) en el fluido de lavado broncoalveolar tras seis meses de exposición para proporcionar un índice del trastorno inflamatorio en los modelos murinos con enfisema pulmonar inducido por el humo del tabaco. Los resultados se muestran en las Fig. 1A y Fig. 1B.

10 Los recuentos celulares de macrófagos y neutrófilos aumentaron según progresó el enfisema pulmonar. Estas células producen las proteasas que participan en el enfisema pulmonar. El aumento de estas células exacerba el enfisema pulmonar. La administración de claritromicina redujo el recuento de macrófagos y neutrófilos de una manera dependiente de la dosis. Este resultado indica que la claritromicina inhibe la reacción inflamatoria y suprime la progresión de la destrucción de alveolos pulmonares.

15 Se ha informado de que según progresa el enfisema pulmonar, la función pulmonar se deteriora. Es también sabido que la distensibilidad pulmonar, que es un índice de la función pulmonar, aumenta en modelos murinos con enfisema pulmonar inducido por el humo del tabaco. Así, la distensibilidad pulmonar se midió en los modelos murinos con enfisema pulmonar inducido por el humo del tabaco tras una exposición de seis meses. El resultado se muestra en la Fig.2.

20 Según progresaba el enfisema pulmonar, la distensibilidad pulmonar (el índice de la función pulmonar) fue aumentando en los modelos murinos con enfisema pulmonar inducido por el humo del tabaco; sin embargo, la distensibilidad pulmonar se recuperó con la administración de claritromicina. Este resultado concordaba con la tasa de mejoría del enfisema pulmonar así como con la reducción del número de células inflamatorias, e indica que la administración de claritromicina es útil para el tratamiento del enfisema pulmonar.

#### APLICABILIDAD INDUSTRIAL

25 De acuerdo con esta invención, la claritromicina o una sal derivada es eficaz como un producto terapéutico para su uso en un procedimiento para tratar el enfisema pulmonar.

**BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

Las Fig. 1A y 1B muestran los recuentos de células inflamatorias (macrófagos y neutrófilos) en los fluidos del lavado broncoalveolar de modelos murinos con enfisema pulmonar inducido por el humo del tabaco tras seis meses de exposición. La Fig. 1A muestra el recuento de macrófagos. La Fig. 1B muestra el recuento de neutrófilos.

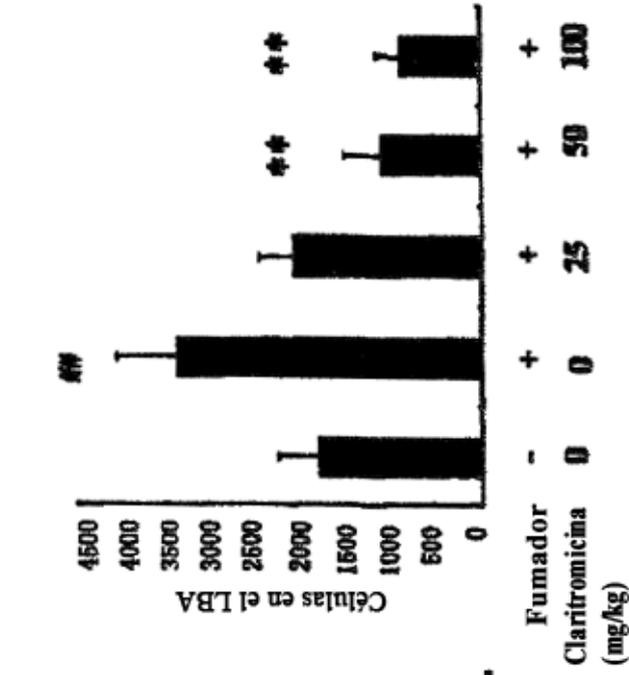
- 5 La Fig. 2 muestra los resultados de la distensibilidad pulmonar medida en modelos de ratón con enfisema pulmonar inducido por el humo del tabaco tras seis meses de exposición.

**REIVINDICACIONES**

1. Claritromicina o una sal derivada para su uso en un procedimiento para tratar el enfisema pulmonar.
2. Claritromicina o una sal derivada para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 comprendida en una cantidad eficaz en una composición farmacéutica junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[Fig.1]

Fig. 1 B  
neutrófilos

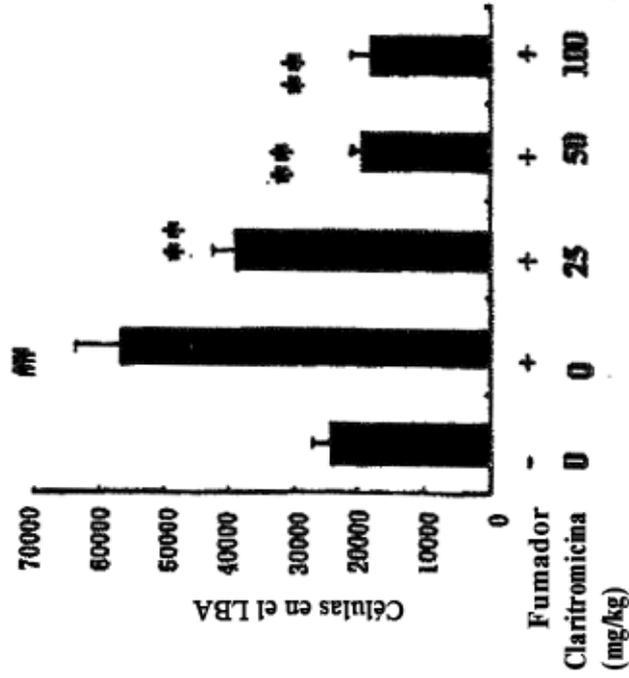


media ± DE

## P < 0,01 (no fumadores vs. fumadores)

\*\* P < 0,01 (tratados con claritromicina vs. fumadores)

Fig. 1 A  
macrófagos



media ± DE

## P < 0,01 (no fumadores vs. fumadores)

\*\* P < 0,01 (tratados con claritromicina vs. fumadores)

[Fig. 2]

