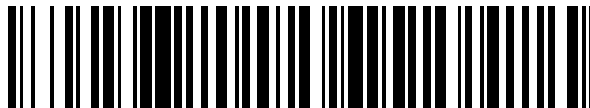


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 560**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/522** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61P 11/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2010 E 10725493 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.11.2014 EP 2442811**

54 Título: **Teobromina para el tratamiento de la tos**

30 Prioridad:

**16.06.2009 GB 0910375**

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

**13.01.2015**

73 Titular/es:

**INFIRST HEALTHCARE LIMITED (100.0%)  
100 Fetter Lane  
London EC4A 1BN, GB**

72 Inventor/es:

**BREW, JOHN y  
BANNISTER, ROBIN MARK**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

**ES 2 526 560 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

Teobromina para el tratamiento de la tos

## 5 Campo de la invención

Esta invención se relaciona con la teobromina y su uso en el tratamiento de la tos.

## 10 Antecedentes de la invención

La tos es un reflejo de protección. La tos persistente puede ser estresante. Los remedios sin receta médica están disponibles pero su eficacia es dudosa.

15 El documento WO98/4232 describe el uso de teobromina para el tratamiento de la tos, para administración oral. Esta muestra la actividad antitusiva de la teobromina oral que se correlaciona directamente con su concentración.

20 El artículo explícito de Usmani y otros, FASEB J. 10.1096, describe que la teobromina inhibe la acción de los nervios sensoriales y la tos. Se proporcionan datos que muestran los efectos de una dosificación oral sobre la tos inducida por ácido cítrico en conejillos de Indias, en el desafío de la tos en humanos por capsaicina, y después del baño del nervio vago aislado del conejillo de Indias.

## Resumen de la invención

25 La presente invención se relaciona con el uso de la teobromina por inhalación, en el tratamiento de la tos.

30 La invención se basa al menos en parte en datos que muestran un efecto antitusivo de la teobromina inhalada equivalente a 1/3 de la dosis oral en el modelo de tos inducida por ácido cítrico. A través de la vía inhalatoria, la teobromina es sorprendentemente potente y no sigue la relación PK/PD oral, lo cual revela que la teobromina tiene un efecto sustancialmente local en el pulmón. En consecuencia, a través de la vía inhalatoria, se administra menos fármaco para un efecto equivalente al de la dosis oral, lo que reduce por tanto los efectos secundarios y la sobrecarga del fármaco. Los efectos secundarios como la sedación pueden minimizarse.

35 La teobromina puede usarse en combinación o coadministración con una amplia variedad de medicamentos respiratorios, con poca preocupación por las complicaciones sistémicas que puedan surgir.

La teobromina se puede administrar de forma continua sin preocupación sobre los efectos secundarios sistémicos. La teobromina se puede administrar sobre la base de una vez al día.

40 De conformidad con el primer aspecto de la invención, la teobromina se provee como un agente activo para usarse en el tratamiento de la tos a través de la vía inhalatoria.

45 De conformidad con un segundo aspecto de la invención, se proporciona una composición que comprende partículas de teobromina para usar en el tratamiento de la tos, en donde la composición se formula para inhalación como un polvo seco.

Preferentemente, las partículas de teobromina pueden tener una fracción de partícula fina (menos de 5  $\mu\text{m}$ ) de al menos 50 %.

50 De conformidad con un tercer aspecto de la invención, se proporciona una composición para inhalación a través de un pMDI para el tratamiento de la tos, en donde la composición es una formulación de una solución que incluye teobromina, un propulsor, un disolvente y agua.

## Descripción de las figuras

55 Figura 1 es un gráfico que muestra el número total de tos en conejillos de indias durante una exposición de 10 minutos al ácido cítrico (1M) y un período de recuperación de 5 minutos, después del pre-tratamiento ya sea con vehículo (i.t.), codeína (25  $\text{mg kg}^{-1}$ , i.p.), o teobromina (3 -30  $\text{mg/kg}$ , i.t. o 30  $\text{mg/kg}$ , p.o.) en t-30 min respecto a la exposición al ácido cítrico. Cada columna representa la media y cada barra vertical representa el error estándar de la media. Los cambios en el número total de tos en presencia de teobromina se compararon con animales tratados con vehículo mediante el uso de ANOVA seguido por la prueba de Dunnett para comparar las medias.

60 La Figura 2 es un gráfico que muestra la latencia de inicio de la tos en conejillos de indias durante una exposición de 10 minutos al ácido cítrico (1M) y un período de recuperación de 5 minutos, después del pre-tratamiento ya sea con vehículo (i.t.), codeína (25  $\text{mg kg}^{-1}$ , i.p.), o teobromina (3 -30  $\text{mg/kg}$ , i.t. o 30  $\text{mg/kg}$ , p.o.) al t-30 min con respecto a la exposición al ácido cítrico. Cada columna representa la media, y cada barra vertical representa el error estándar de

la media. Los cambios en el número total de tos en presencia de teobromina o codeína se compararon con animales falsamente dosificados mediante el uso de ANOVA seguido de la prueba de Dunnett para comparar las medias.

#### Descripción de la invención

Cualquier forma adecuada del agente activo se puede escoger. Estas incluyen sales, profármacos y metabolitos activos.

La teobromina se administra por vía inhalatoria. Los dispositivos y las formulaciones adecuados para suministrarse por inhalación típicamente comprenden partículas del (los) agente(s) activo(s), y son generalmente conocidos por la persona experta. En una modalidad, la composición se puede preparar para ser administrada como aerosol en un propulsor líquido, por ejemplo, para usarse en un inhalador presurizado de dosis medida u otro (MDI). Los propulsores adecuados para usar en un PMDI se conocen por la persona experta, e incluyen CFC-12, HFA-134a, HFA-227, HCFC-22 (difluoroclorometano), HFA-152 (difluoroetano e isobutano). Los nebulizadores y sistemas de entrega de aerosol son otras alternativas.

En otra modalidad, una composición de la invención está en forma de polvo seco para su suministro usando un inhalador de polvo seco (DPI). Los inhaladores de polvo seco son conocidos. Un polvo seco para uso en los inhaladores tendrá usualmente un diámetro másico aerodinámico promedio de menos de 30  $\mu\text{m}$ , preferentemente menos de 20  $\mu\text{m}$  y con mayor preferencia menos de 10  $\mu\text{m}$ . Las micropartículas con diámetros aerodinámicos en el intervalo de 5 a 0.5  $\mu\text{m}$  se depositarán generalmente en los bronquiolos respiratorios, mientras que las partículas con diámetros aerodinámicos en el intervalo de 2 a 0.05  $\mu\text{m}$ , se depositan muy probablemente en los alveolos.

El DPI puede ser un inhalador pasivo de polvo seco, que se basa en la inspiración del paciente para introducir las partículas en los pulmones. También se pueden usar inhaladores activos, que requieren de un mecanismo para suministrar el polvo al paciente.

Se apreciará que las composiciones de partículas se formulan en cantidades fisiológicamente efectivas. Es decir, cuando se suministra en una forma de dosificación unitaria debe haber suficiente cantidad del agente activo para alcanzar la respuesta deseada. Como las partículas se destinan sobre todo para suministro en inhaladores de polvo seco, se apreciará que una dosis unitaria contiene una cantidad predefinida de partículas suministradas al paciente en un esfuerzo inspiratorio. Solo como orientación, una dosis unitaria única será aproximadamente 1 mg a 15 mg, preferentemente 5 mg a 10 mg de las partículas.

La frecuencia de la dosificación puede seleccionarse por un experto ordinario en la técnica. Puede ser, por ejemplo, una o dos veces al día, semanalmente o continua.

Las micropartículas pueden formularse además con excipientes adicionales para ayudar al suministro y liberación. Por ejemplo, en el contexto de las formulaciones de polvo seco, las micropartículas pueden formularse con grandes partículas portadoras adicionales, que ayudan al flujo del inhalador de polvo seco en el pulmón. Las partículas más grandes adecuadas se conocen, e incluyen partículas que tienen un diámetro aerodinámico promedio másico mayor que 90  $\mu\text{m}$ . Alternativamente, o en adición, las micropartículas pueden dispersarse dentro de un material portador. Por ejemplo, las micropartículas pueden dispersarse dentro de una matriz de polisacárido, con la composición total formulada como micropartículas para suministro directo al pulmón. El polisacárido actúa como una barrera adicional a la inmediata liberación del componente activo. Esto puede además ayudar al proceso de liberación controlado. Los materiales portadores adecuados resultarán evidentes para la persona experta e incluyen cualquier material soluble o insoluble farmacéuticamente aceptable, e incluye los polisacáridos. Un ejemplo de polisacárido adecuado es la goma xantana.

Las composiciones pueden comprender además agentes terapéuticos adicionales, ya sea como componentes separados, es decir, micropartículas separadas, o combinados con el agente activo en las micropartículas.

Cualquier medicamento farmacéuticamente eficaz adecuado que se use para el tratamiento de una enfermedad respiratoria puede también co-administrarse con los agentes y composiciones de la invención. Por ejemplo los agonistas  $\beta_2$ , p. ej. salbutamol, salmeterol y formoterol pueden formularse para la co-administración. Compuestos antimuscarínicos adicionales pueden también co-administrarse. Por ejemplo pueden administrarse ipratropium (p. ej. bromuro de ipratropio) o tritropio.

Agentes terapéuticos adicionales, que incluye los estereoides pueden también co-administrarse. Los ejemplos de estereoides adecuados incluyen beclometasona, dipropionato y fluticasona. Otros agentes terapéuticos adecuados, para la co-administración incluyen los mucolíticos, los inhibidores de la metaloproteínasa matriz, leucotrienos, antibióticos, agentes antiinfecciosos, antineoplásicos, péptidos, nicotina, los inhibidores de PDE4, los inhibidores de la elastasa y el cromoglicato de sodio.

Es particularmente preferible que la teobromina se use en combinación con un broncodilatador. Tales agentes adecuados son los agonistas  $\beta$ , los antimuscarínicos y los inhibidores de PDE.

En correspondencia con la invención las composiciones pudieran producirse mediante técnicas de formulación convencionales. En particular, el secado por aspersión puede usarse para producir micropartículas que comprenden el agente activo disperso o suspendido dentro de un material que proporciona propiedades de liberación controlada.

5 El proceso de molienda, por ejemplo la molienda de chorro, puede también usarse para formular la composición terapéutica. La fabricación de partículas finas por molienda se puede lograr mediante el uso de técnicas convencionales. El término "molienda" se usa en esta descripción para referirse a un proceso mecánico que aplica fuerza suficiente sobre las partículas del material activo para romper o moler las partículas en partículas finas. Varios aparatos y condiciones de molienda son adecuados para usarse en la producción de las composiciones de la invención. La selección de las condiciones adecuadas de molienda, por ejemplo, la intensidad de la molienda y la duración, para proporcionar el grado requerido de fuerza, dependerá de la habilidad de la persona experta. La molienda en molinos de bolas es el método preferido. Alternativamente se puede usar un homogeneizador de presión, en el que el líquido que contiene las partículas es forzado a atravesar una válvula a alta presión produciendo condiciones de alto cizallamiento y alta turbulencia. Las fuerzas de cizallamiento sobre las partículas, el impacto entre las partículas y las superficies de la máquina o de otras partículas, y la cavitación debido a la aceleración del fluido, pueden contribuir a la fractura de las partículas. Los homogeneizadores adecuados incluyen el homogeneizador de alta presión EmulsiFlex, el homogeneizador de alta presión Niro Soavi y el Microfluidics Microfluidiser. El proceso de molienda se puede usar para proporcionar micropartículas con diámetros máxicos aerodinámicos promedios como los especificados anteriormente. Si el agente activo es higroscópico, puede molerse con un material higroscópico, como se estableció anteriormente.

Si se requiere, las micropartículas producidas por la etapa de molienda pueden después formularse con un excipiente adicional. Esto puede lograrse por medio de un proceso de secado por aspersión, p. ej. co-secado por aspersión. En esta modalidad, las partículas se suspenden en un disolvente y se co-secan por aspersión con una solución o suspensión del excipiente. Los excipientes preferidos adicionales incluyen polisacáridos. Pueden usarse además excipientes adicionales farmacéuticamente eficaces.

En conformidad con la invención la terapia puede llevarse a cabo de manera generalmente conocida, en dependencia de varios factores, tales como el sexo, edad o las condiciones del paciente, y la existencia o no de una o más terapias concomitantes.

La cantidad de ingrediente activo de una dosis unitaria puede ser p. ej. 0.02 - 250 mg, preferentemente menos de 2 mg, con mayor preferencia menos o aproximadamente 1 mg. Dosis mayores o menores también pueden proporcionarse, por ejemplo, menos de 100 µg. En las partículas, el agente activo puede presentarse, por ejemplo, mayor que el 20 % en peso, preferentemente mayor que el 40 % en peso, y con mayor preferencia mayor que el 60 % en peso.

En una modalidad preferida, la dosis diaria de teobromina es de 1 a 3000 mg. Con mayor preferencia esta es de 50 a 1500 mg, o de 400 a 1000 mg. Se apreciará que los efectos sinérgicos de combinaciones de teobromina y un segundo agente activo pueden permitir que las dosis de teobromina se reduzcan. Esto será conocido por la persona experta.

El siguiente Ejemplo proporciona evidencias sobre las que se basa la presente invención.

#### Ejemplo

45 El objetivo de este Ejemplo es proporcionar una estimación de la actividad antitusiva de la administración de teobromina dosificada intratecalmente (i.t.) u oralmente (p.o) (3-30 mg/kg) en comparación con el control positivo de codeína (25 mg/kg, i.p.) contra las respuestas de tos inducidas por el irritante.

#### Animales

50 Conejillos de Indias Dunkin Hartley machos (350-550 g, suministrados por Harlan UK Ltd) se usaron a través del estudio.

#### Protocolo

55 Treinta y seis conejillos de Indias se asignaron aleatoriamente a uno de los seis grupos de tratamientos (ver la Tabla 1) de acuerdo a un código ciego. El código ciego no se reveló al experimentador hasta que la tos se contabilizó en todos los animales.

60 Los conejillos de Indias se dosificaron intratecalmente con teobromina o vehículo, oralmente con teobromina e intraperitonealmente con codeína. Todos los pre-tratamientos se administraron al t-30 min previos a la exposición al ácido cítrico.

65 Para aclimatarlos, los conejillos de Indias se colocaron individualmente dentro de una cámara de exposición con un flujo de aire de 2 Umin a t -10 min previos a la exposición al ácido cítrico.

Al t = 0 min, las respuestas de tos se indujeron por exposición a un aerosol de ácido cítrico (1 M) generado por un nebulizador ultrasónico a una velocidad de nebulización de 0.6 mUmin durante 10 min.

5 La tos se contó durante los 10 min de exposición al ácido cítrico y durante 5 min adicionales de pos-exposición.

**Tabla 1**

Grupos de tratamiento para el estudio 277 (n=6 conejillos de indias por grupo).					
Grupo vehículo	Grupo control positivo	Grupo de tratamiento 1	Grupo de tratamiento 2	Grupo de tratamiento 3	Grupo de tratamiento 4
	Codeína (25 mg/kg, i.p.), 0.5h pretratamiento	Teobromina (30 mg/kg,p.o.), 0.5h pretratamiento	Teobromina (3 mg/kg, i.t.), 0.5h pretratamiento	Teobromina 10 mg/kg, i.t.), 0.5h pretratamiento	Teobromina 30 mg/kg, i.t.), 0.5h pretratamiento

Resultados

25 El número promedio de respuestas de tos inducidas por el ácido cítrico registradas en los conejillos tratados con vehículo fue  $26 \pm 4$  tos, con una media del tiempo de latencia para la primera tos de  $71 \pm 26$  s. Este nivel de respuesta se redujo significativamente a  $5 \pm 1$  tos en los animales tratados con codeína, y la latencia de la primera tos se extendió significativamente a  $337 \pm 51$  s. Igualmente, el pre-tratamiento con teobromina, (30 mg/kg, p.o.) también causó una reducción significativa del número de tos inducidas por el ácido cítrico ( $12 \pm 2$ ), aunque la latencia de la primera tos no se incrementó significativamente por encima del tiempo observado en los animales controles de vehículo. La administración local (i.t.) de teobromina además tuvo un significativo efecto dependiente de la dosis sobre el número total de tos, con reducción del número de tos a  $6 \pm 1$ , a la dosis de 30 mg/kg of teobromina. De hecho, a las dosis de 10 mg/kg (i.t.), la teobromina causó un efecto similar al observado con la dosis de 30 mg/kg (p.o.) de teobromina ( $10.33 \pm 2$  tos, en comparación con  $12 \pm 2$  tos, respectivamente). Fue evidente además que con el incremento de la concentración de la teobromina administrada intratecalmente, hubo un incremento de la latencia de la primera tos que aumento significativamente a  $210 \pm 22$  s con una dosis de 30 mg/kg (ver las Figuras 1 y 2).

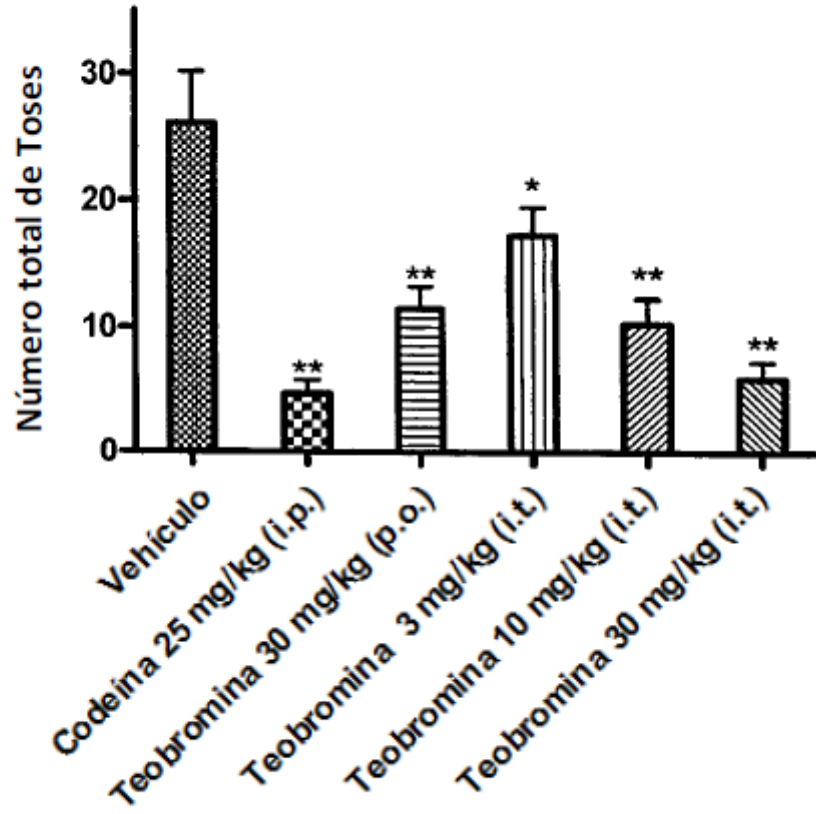
Observaciones de los animales

40 La dosificación con teobromina (3 - 30 mg/kg, i.t.) y teobromina (30 mg/kg) no causó cambios notables en la conducta y la salud de los animales. Los animales tratados con codeína (25 mg/kg, i.p.) mostraron signos de ligera sedación caracterizada por una reducción en los movimientos mientras se encontraban en la cámara de exposición.

**REIVINDICACIONES**

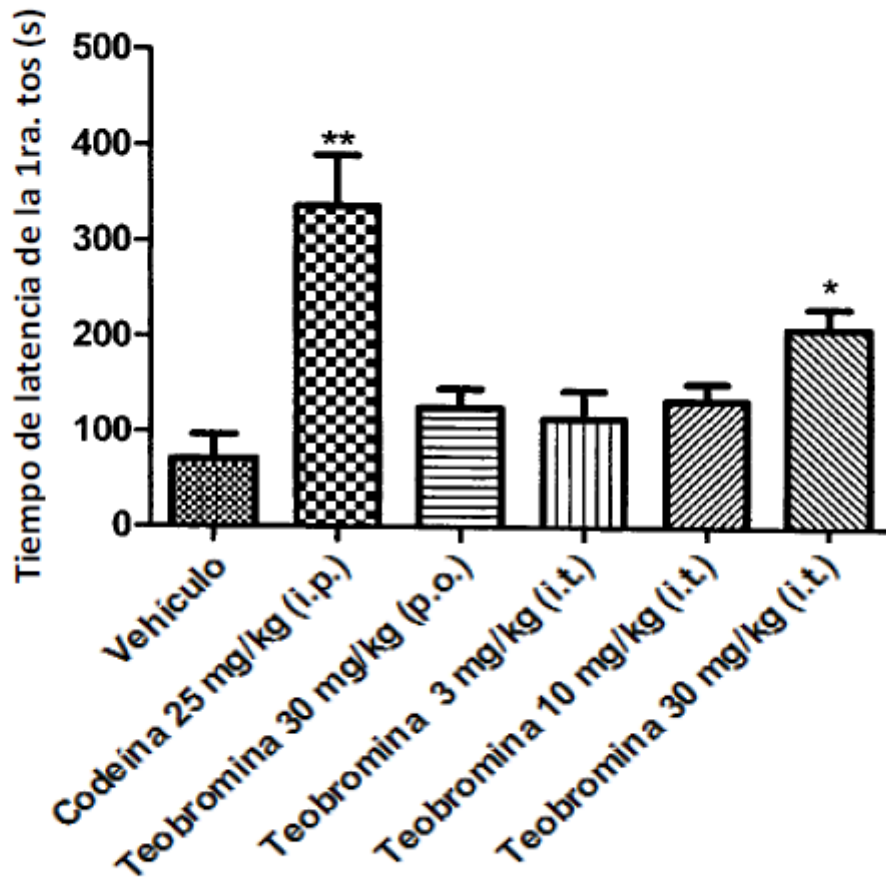
1. Teobromina como un agente activo, para usar en el tratamiento de la tos a través de una vía inhalatoria.
- 5 **2.** Teobromina para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la entrega se logra usando un inhalador de dosis medida.
- 3.** Teobromina para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la entrega se logra usando un dispositivo de entrega de polvo seco.
- 10 **4.** Teobromina para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la entrega se logra usando un nebulizador.
- 5.** Teobromina para usar de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, para dosificar diariamente.
- 15 **6.** Teobromina para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para dosificar semanalmente.
- 7.** Una composición que comprende partículas de teobromina para usar en el tratamiento de la tos, en donde la composición se formula para inhalación como un polvo seco.
- 20 **8.** Una composición para usar de acuerdo con la reivindicación 7, en donde las partículas de teobromina tienen una fracción de partícula (menor que 5 mM) de al menos 50 %.
- 9.** Una composición para la inhalación a través de un pMDI para usar en el tratamiento de la tos, en donde la composición es una formulación de solución que incluyen teobromina, un propulsor, un disolvente y agua.
- 25 **10.** Una composición para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde la teobromina está en forma de partículas que tienen un diámetro medio de masa de hasta 10 µm.
- 30 **11.** Un agente para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en donde la cantidad de una dosis unitaria de teobromina es menor que 2 mg.

Figura 1



\*\*P<0.01, \*P<0.05

Figura 2



\*\*P<0.01, \*P<0.05