

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 392**

51 Int. Cl.:

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.08.2003 E 03792292 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.12.2014 EP 1530466**

54 Título: **Uso del nintedanib para el tratamiento de la fibrosis pulmonar**

30 Prioridad:

16.08.2002 DE 10237423

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

02.03.2015

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO.
KG (100.0%)
55216 Ingelheim am Rhein
DE**

72 Inventor/es:

**ROTH, GERALD, JÜRGEN;
HAUPTMANN, RUDOLF;
HILBERG, FRANK;
COLBATZKY, FLORIAN;
ERNST, STEFFEN;
HECKEL, ARMIN;
STEFANIC, MARTIN, FRIEDRICH y
WALTER, RAINER**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 530 392 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

Uso del nintedanib para el tratamiento de la fibrosis pulmonar

5 **ÁMBITO TÉCNICO DE LA INVENCION**

Esta invención se refiere al uso del compuesto (AK) para la fabricación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento de enfermedades inmunológicas o de estados patológicos, en los que interviene un componente inmunológico.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El compuesto (AK), su obtención así como la actividad farmacológica de este compuesto en la inhibición de quinasas, p. ej. VEGFR-2, idóneo para la terapia en oncología, se han publicado en el documento WO 01/27081.

15

La LCK, otra tirosina-quinasa perteneciente al grupo SRC de las tirosina-quinatas, no mencionada en la referencia recién citada, está requerida funcionalmente para la activación de las células T mediante el receptor de antígenos de células T (TCR) (véase A.E. Nel: T-cell activation through antigen receptor; parte 1: Signaling components, signaling pathways, and signal integration at the T-cell antigen receptor synapse; en J. Allergy Clin. Immunol. 109, 5, 758-770, 2002) y posiblemente en la supervivencia de las células T (Seddon, B.; Legname, G.; Tomlinson, P.; Zamoyska, R.: Long-term survival but impaired homeostatic proliferation of naive T cells in the absence of p56 (LCK); en Science 290, 127-131, 2000). Por lo tanto, un inhibidor de la LCK tiene un potencial terapéutico posible alto para el tratamiento de las enfermedades mediadas por las células T, p. ej. para el tratamiento de enfermedades inmunológicas. Se cree que ciertas enfermedades autoinmunes, tales como las enfermedades inflamatorias (por ejemplo la enfermedad del intestino inflamatorio, la artritis reumatoide, la glomerulonefritis y la fibrosis pulmonar, la psoriasis, las reacciones de hipersensibilidad de la piel, la aterosclerosis, la restenosis, el asma alérgico, la esclerosis múltiple y la diabetes de tipo 1, están asociadas con una activación inapropiada de las células T (J. H. Hanke y col., Inflamm. Res. 357, 1995). Además, el rechazo agudo de los órganos trasplantados así como la enfermedad llamada de injerto contra hospedante (graft versus host disease, GvHD) después de un trasplante de médula ósea ajena y de células germinales puede interpretarse como una consecuencia de la activación inapropiada de células T. Los inhibidores de la LCK dan pie a una estrategia de tratamiento de las indicaciones recién mencionadas. Los agentes de este tipo podrían brindar una terapia para el rechazo de trasplantes y para las enfermedades autoinmunes al tiempo que evitarían las toxicidades asociadas con los inmunosupresores empleados habitualmente, que son menos selectivos. El agente principal para la prevención o el tratamiento del rechazo de trasplante es la ciclosporina A, que, a pesar de que es eficaz, suele llevar asociados efectos secundarios, por ejemplo lesiones renales y la hipertensión, que se traduce en fallos renales en un número sustantivo de pacientes. Es una práctica contemporánea el tratamiento de la artritis reumatoide inicialmente con agentes de mitigan los síntomas, por ejemplo los NSAID, que no influyen en el progreso de la enfermedad y a menudo llevan asociados efectos secundarios no deseados. Un agente modificador de la enfermedad, de base racional, sin tales efectos secundarios nocivos, debería presentar por tanto beneficios significativos en la prevención o el tratamiento del rechazo de trasplante o de los estados patológicos autoinmunes, por ejemplo la artritis reumatoide.

35

Hay indicios considerables de que el VEGF desempeña un papel clave en la patogénesis de la artritis reumatoide, en especial en la formación de tejido inflamatorio que reemplaza al cartílago (pannus) (Paleolog, E.M., Arthritis Res. 4, supl. 3, pp. 81-90, 2002; Pavonen y col., J. Rheumatol. 29(1), 39-45, enero de 2002; Afuwape, A.O. y col., Histol. Histopathol. 17(3), 961-72), 2002. Por tanto, la inhibición combinada de tirosina-quinatas de VEGFR y la LCK se considera de beneficio potencialmente alto para pacientes de esta enfermedad. Las mismas consideraciones pueden aplicarse a la psoriasis y a la enfermedad del intestino inflamatorio (Folkman, J., Nat. Med. 1(1), 27-31, enero de 1995, revisión; Griga, T. y col., Hepatogastroenterology 49(43), 116-23, enero y febrero de 2002; Creamer, D. y col., Arch. Dermatol. 138(6), 791-6), junio de 2002.

45

50 **BREVE RESUMEN DE LA INVENCION**

En vista de la obra recién citada, existe una clara demanda de compuestos que sean activos como inhibidores de la LCK con el fin de tratar las enfermedades mediadas por las células T, p. ej. para el tratamiento de la fibrosis pulmonar, una enfermedad inmunológica o un estado patológico, en los que interviene un componen inmunológico. Es objeto de la invención el proporcionar el compuesto (AK), un tautómero, un estereoisómero o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de la fibrosis pulmonar. Un segundo objeto de la invención es una composición farmacéutica que contenga el compuesto (AK) junto con uno o más fármacos adicionales elegidos entre los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), los esteroideos, los fármacos antirreumáticos que modifican la enfermedad (DMARD), los inmunosupresores y los modificadores de la respuesta biológica para utilizar en el tratamiento de la fibrosis pulmonar.

55

60

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

- 5 Ahora se ha encontrado de modo sorprendente que el compuesto (AK), la (Z)-3-(1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonyl)-N-metil-amino)-fenilamino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonyl-2-indolinona; un tautómero, un estereoisómero o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, es un inhibidor eficaz de la LCK y por lo tanto es especialmente indicado y eficaz para el tratamiento de la fibrosis pulmonar. El compuesto (AK) se ha descrito en WO 01/27081.
- 10 El compuesto (AK) puede administrarse por vía oral, parenteral o rectal. Es preferida la administración oral.
- En la administración oral, rectal o tópica, el compuesto puede entregarse, si fuera necesario, en dosis divididas, para una dosificación diaria de 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal, con preferencia de 0,5 a 20 mg/kg de peso corporal, con preferencia especial de 1 a 10 mg/kg de peso corporal.
- 15 Por vía parenteral, el compuesto puede administrarse en dosis menores, por ejemplo en una dosificación diaria total de 0,01 a 5 mg/kg de peso corporal, con preferencia de 0,05 a 2 mg/kg de peso corporal, con preferencia especial de 0,1 a 1 mg/kg de peso corporal.
- 20 Para su administración, el compuesto puede formularse con uno o más vehículos y/o diluyentes convencionales inertes, ya conocidos en farmacia, p. ej. con almidón de maíz, lactosa, glucosa, celulosa microcristalina, estearato magnésico, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua-etanol, agua-glicerina, agua-sorbita, agua-polietilenglicol, propilenglicol, alcohol estearílico, carboximetilcelulosa o sustancias grasas, por ejemplo grasas hidrogenadas o mezclas idóneas de las mismas, en preparaciones galénica convencionales, por ejemplo las tabletas simples o recubiertas, las pastillas, las cápsulas duras o blandas, los polvos dispersables o los gránulos, los jarabes o elixires, las soluciones inyectables, los viales, las suspensiones acuosas o aceitosas, las emulsiones, las soluciones, los aerosoles, las cremas, los ungüentos, los geles o los supositorios. Las formulaciones galénicas idóneas se describen en el documento citado previamente.
- 25 El compuesto (AK) puede administrarse también en combinación, de modo simultáneo o sucesivo, con uno o más fármacos adicionales elegidos entre los NSAID, los esteroides, los DMARD, los inmunosupresores, los modificadores de respuesta biológica y los broncodilatadores, que se definen a continuación.
- 30 Los NSAID idóneos se eligen entre los inhibidores no selectivos de la COX: el ácido acetilsalicílico, la mesalazina, el ibuprofeno, el naproxeno, el flurbiprofeno, el fenoprofeno, el fenbufeno, el ketoprofeno, el indoprofeno, el piroprofeno, el carprofeno, la oxaprozina, el pranoprofeno, el miroprofeno, el tioprofeno, el suprofeno, el alminoprofeno, el ácido tiaprofénico, el fluprofeno, la indometacina, el sulindac, la tolmetina, el zomepirac, la nabumetona, el diclofenac, el fenclofenac, el alclofenac, el bromfenac, el ibufenac, el aceclofenac, la acemetacina, el fentiazac, el clidanac, el etodolac, el oxpinac, el ácido mefenámico, el ácido meclofenámico, el ácido flufenámico, el ácido niflumínico, el ácido tolfenámico, el diflunisal, el flufenisal, el piroxicam, el tenoxicam, el lornoxicam y la nimesulida y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los inhibidores selectivos de la COX 2: el celecoxib y el rofecoxib y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 35 Los esteroides idóneos son la prednisona, la prednisolona, la metilprednisolona, la dexametasona, el budenosido, la flucortolona y la triamcinolona.
- 40 Los DMARD idóneos son la sulfasalazina, la olsalazina, la cloroquina, los derivados de oro (la auranofina), la D-penicilamina y los citostáticos, por ejemplo el metotrexato y la ciclofosfamida.
- 45 Los inmunosupresores idóneos son la ciclosporina A y sus derivados, el micofenolatomofetilo, el FK 506, el OKT-3, el ATG, la 15-desoxispergualina, la mizorribina, el misoprostol, la rapamicina, la reflunomida y la azatioprina.
- 50 Los modificadores idóneos de la respuesta biológica son el interferón beta, el anti-TNF-alfa (Etanercept), el IL-10, el anti-CD3 o el anti-CD25.
- 55 Los broncodilatadores idóneos son el ipratropiobromuro, el oxitropiobromuro, el tiotropiobromuro, el clorhidrato de epinefrina, el salbutamol, el sulfato de terbutalina, el bromhidrato de fenoterol, el salmeterol y el formoterol.
- 60 En tales combinaciones, cada ingrediente activo puede administrarse con arreglo a su intervalo habitual de dosificación o bien en una dosis inferior a su intervalo habitual de dosificación. La dosificación de los NSAID, esteroides, DMARD, inmunosupresores y modificadores de respuesta biológica combinados se sitúa de modo apropiado entre el 1/50 de la dosis mínima recomendada normalmente y el 1/1 de la dosificación recomendada normalmente, con preferencia entre el 1/20 y el 1/2 y con mayor preferencia entre el 1/10 y el 1/5. La dosis recomendada normalmente para el fármaco combinado debería entenderse como la dosis descrita por ejemplo en la

Lista Roja (alemana) (Rote Liste[®] 2002), editada por Cantor Verlag Aulendorf, Alemania, o en el manual de referencia de los médicos (Physician's Desk Reference).

Cabe esperar que el tratamiento de combinación que comprende la administración de inhibidores de la LCK junto con un segundo fármaco elegido entre los mencionados previamente pueda proporcionar una eficacia sinérgica, permitiendo de este modo una reducción significativa de la dosis si se compara con la dosis requerida normalmente para producir el efecto terapéutico. Esto podría ser especialmente beneficioso con respecto a las medicaciones que tengan un alto riesgo de efectos secundarios adversos, como es el caso de los inhibidores no selectivos de la COX, la ciclosporina A o los DMARD.

Vista en un segundo aspecto, la presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que contiene:

(a) el compuesto (AK) o un tautómero, un estereoisómero o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, (b) y uno o más fármacos adicionales, elegidos entre los NSAID, los esteroides, los DMARD, los inmunosupresores y los modificadores de respuesta biológica, definidos previamente, opcionalmente junto con diluyentes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables, en forma de preparación combinada o en forma de kit de partes que contienen los componentes (a) y (b) en compartimentos separados para el uso simultáneo, separado o sucesivo en el tratamiento de la fibrosis pulmonar.

Ejemplo 1: ensayo no radiactivo de quinasa (LCK)

Metodología

La enzima LCK contiene la totalidad de la molécula LCK excepto los primeros nueve aminoácidos, que se han reemplazado por un marcador His-tag con fines de purificación. La enzima se purifica por afinidad.

La mezcla de ensayo se reúne en un hoyo de una placa de microvaloración de 96 hoyos de fondo redondo y que contiene 10 µl de PBS (tal cual o con un inhibidor disuelto en una concentración apropiada), 20 µl de solución de sustrato (Hepes 200 mM, pH = 7,4; MgAc₂ 50 mM; Na₃VO₄ 1 mM; 250 µg/ml de poly-Glu-Tyr (Sigma P0275); 200 ng/ml de péptido biotinilado (biot-Ala-Glu-Glu-Ile-Tyr-Gly-Glu-Phe-Glu-Ala-Lys-Lys-Lys) y 20 µl de 2,5 ng/µl de enzima (diluidos a partir de un patrón purificado por afinidad con un tampón de dilución de enzimas, EDB: Hepes 20 mM, pH = 7,4, NaCl 130 mM, 0,05% de Triton X-100).

Se inicia la reacción con la adición de 50 µl de ATP 500 µM (en MgAc₂ 10 mM) y se lleva a cabo a temperatura ambiente. Pasados 30 minutos se añaden 50 µl de solución de interrupción (Hepes 20 mM, pH = 7,4; EDTA 250 mM) y se trasladan 100 µl de esta solución al hoyo de una placa de microvaloración recubierta con estreptavidina (SA-MTP, Boehringer Mannheim, nº 1664-760). Se incuba la solución durante una hora a temperatura ambiente y se descarta el líquido sobrenadante. Se lava el hoyo dos veces con 300 µl de PBS.

Se incuba a temperatura ambiente durante 1 hora con agitación suave el péptido biotinilado fijado sobre la estreptavidina con 100 µl de una solución de anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con Eu³⁺ (0,3 mg/ml de DELFIA-Eu-labelled PT66 (Wallac, AD0041); Tris 50 mM, pH = 7,8; 0,05% de Tween 20; 0,5% (p/vol) de BSA (Serva, calidad para diagnóstico). Se lava el hoyo tres veces con 1 x tampón de lavado Delfia (Wallac, 1244-114, concentrado 25 x, diluido con agua) y finalmente se añaden 100 µl de solución de intensificación Delfia (Wallac, 1244-105).

Se determina la fluorescencia resuelta en el tiempo con un aparato de tipo Wallac Victor2 1420 Multilabel Counter, la excitación es de 340 nm, la emisión se mide a 615 nm (tiempo de demora: 400 µseg, tiempo de ventana: 1000 µseg).

Resultados

En dos ensayos independientes se determina la IC₅₀ del compuesto (AK) con respecto a la quinasa. Los datos (valores medios) obtenidos se recogen en la tabla siguiente.

compuesto	LCK; IC ₅₀ [nM]
(AK)	16

REIVINDICACIONES

- 5 1. El compuesto (AK), la (Z)-3-(1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-fenilamino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona, o un tautómero, un estereoisómero o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de la fibrosis pulmonar.
- 10 2. El compuesto (AK), o un tautómero, un estereoisómero o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de la fibrosis pulmonar, según la reivindicación 1, dicho tratamiento se realiza opcionalmente en combinación con uno o más fármacos adicionales, elegidos entre los NSAID: el ácido acetilsalicílico, la mesalazina, el ibuprofeno, el naproxeno, el flurbiprofeno, el fenoprofeno, el fenbufeno, el ketoprofeno, el indoprofeno, el piroprofeno, el carprofeno, la oxaprozina, el pranoprofeno, el miroprofeno, el tioxaprofeno, el suprofenol, el alminoprofeno, el ácido tiaprofénico, el fluprofeno, la indometacina, el sulindac, la tolmetina, el zomepirac, la nabumetona, el diclofenac, el fenclofenac, el alclofenac, el bromfenac, el ibufenac, el aceclofenac, la acemetacina, el fentiazac, el clidanac, el etodolac, el oxpinac, el ácido mefenámico, el ácido meclofenámico, el ácido flufenámico, el ácido niflumínico, el ácido tolfenámico, el diflunisal, el flufenisal, el piroxicam, el tenoxicam, el lornoxicam, la nimesulida, el meloxicam, el celecoxib y el rofecoxib, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; los esteroides: la prednisona, la prednisolona, la metilprednisolona, la dexametasona, el budenosido, la flucortolona y la triamcinolona; los DMARD: la sulfasalazina, la olsalazina, la cloroquina, la auranofina, la D-penicilamina, el metotrexato y la ciclofosfamida; los inmunosupresores: la ciclosporina A, el micofenolatomofetilo, el FK 506, el OKT-3, el ATG, la 15-desoxispergualina, la mizorribina, el misoprostol, la rapamicina, la reflunomida y la azatioprina; los modificadores de la respuesta biológica: interferón beta, el anti-TNF-alfa (Etanercept), el IL-10, el anti-CD3 o el anti-CD25; los broncodilatadores: el ipratropiobromuro, el oxitropiobromuro, el tiotropiobromuro, el clorhidrato de epinefrina, el salbutamol, el sulfato de terbutalina, el bromhidrato de fenoterol, el salmeterol y el formoterol.
- 15 20 25 3. El compuesto (AK), o un tautómero, un estereoisómero o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de la fibrosis pulmonar, según la reivindicación 1 ó 2, dicho compuesto (AK) se administra por vía oral, parenteral o rectal.
- 30 4. El compuesto (AK), o un tautómero, un estereoisómero o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de la fibrosis pulmonar, según la reivindicación 3, dicho compuesto se administra por vía oral o rectal en una dosis diaria de 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal y por vía parenteral en una dosis diaria total de 0,01 a 5 mg/kg de peso corporal.
- 35 40 45 50 55 5. Composición farmacéutica que contiene (a) el compuesto (AK), la (Z)-3-(1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-fenilamino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona, o un tautómero, un estereoisómero o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, y (b) uno o más fármacos adicionales elegidos entre los NSAID: el ácido acetilsalicílico, la mesalazina, el ibuprofeno, el naproxeno, el flurbiprofeno, el fenoprofeno, el fenbufeno, el ketoprofeno, el indoprofeno, el piroprofeno, el carprofeno, la oxaprozina, el pranoprofeno, el miroprofeno, el tioxaprofeno, el suprofenol, el alminoprofeno, el ácido tiaprofénico, el fluprofeno, la indometacina, el sulindac, la tolmetina, el zomepirac, la nabumetona, el diclofenac, el fenclofenac, el alclofenac, el bromfenac, el ibufenac, el aceclofenac, la acemetacina, el fentiazac, el clidanac, el etodolac, el oxpinac, el ácido mefenámico, el ácido meclofenámico, el ácido flufenámico, el ácido niflumínico, el ácido tolfenámico, el diflunisal, el flufenisal, el piroxicam, el tenoxicam, el lornoxicam, la nimesulida, el meloxicam, el celecoxib y el rofecoxib, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; los esteroides: la prednisona, la prednisolona, la metilprednisolona, la dexametasona, el budenosido, la flucortolona y la triamcinolona; los DMARD: la sulfasalazina, la olsalazina, la cloroquina, la auranofina, la D-penicilamina, el metotrexato y la ciclofosfamida; los inmunosupresores: la ciclosporina A, el micofenolatomofetilo, el FK 506, el OKT-3, el ATG, la 15-desoxispergualina, la mizorribina, el misoprostol, la rapamicina, la reflunomida y la azatioprina; los modificadores de la respuesta biológica: interferón beta, el anti-TNF-alfa (Etanercept), el IL-10, el anti-CD3 o el anti-CD25; y los broncodilatadores: el ipratropiobromuro, el oxitropiobromuro, el tiotropiobromuro, el clorhidrato de epinefrina, el salbutamol, el sulfato de terbutalina, el bromhidrato de fenoterol, el salmeterol y el formoterol; opcionalmente junto con diluyentes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables, en forma de preparación combinada o en forma de kit de partes que contienen los componentes (a) y (b) en compartimentos separados para el uso simultáneo, separado o sucesivo en el tratamiento de la fibrosis pulmonar.
- 60 6. La composición para el uso de la reivindicación 5, en la que el componente (b) es un NSAID elegido entre el ácido acetilsalicílico, la mesalazina, el ibuprofeno, el naproxeno, el flurbiprofeno, el fenoprofeno, el fenbufeno, el ketoprofeno, el indoprofeno, el piroprofeno, el carprofeno, la oxaprozina, el pranoprofeno, el miroprofeno, el tioxaprofeno, el suprofenol, el alminoprofeno, el ácido tiaprofénico, el fluprofeno, la indometacina, el sulindac, la tolmetina, el zomepirac, la nabumetona, el diclofenac, el fenclofenac, el alclofenac, el bromfenac, el ibufenac, el aceclofenac, la acemetacina, el fentiazac, el clidanac, el etodolac, el oxpinac, el ácido mefenámico, el ácido meclofenámico, el ácido flufenámico, el ácido niflumínico, el ácido tolfenámico, el diflunisal, el flufenisal, el piroxicam,

el tenoxicam, el lornoxicam, la nimesulida, el meloxicam, el celecoxib y el rofecoxib, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 7. La composición para el uso de la reivindicación 5, en la que el componente (b) es un esteroide elegido entre: la prednisona, la prednisolona, la metilprednisolona, la dexametasona, el budesonido, la flucortolona y la triamcinolona.

10 8. La composición para el uso de la reivindicación 5, en la que el componente (b) es un DMARD elegido entre: la sulfasalazina, la olsalazina, la cloroquina, la auranofina, la D-penicilamina, el metotrexato y la ciclofosfamida.

9. La composición para el uso de la reivindicación 5, en la que el componente (b) es un inmunosupresor elegido entre la ciclosporina A, el micofenolatomofetilo, el FK 506, el OKT-3, el ATG, la 15-desoxispergualina, la mizorribina, el misoprostol, la rapamicina, la reflunomida y la azatioprina.

15 10. La composición para el uso de la reivindicación 5, en la que el componente (b) es un modificador de respuesta biológica elegido entre el interferón beta, el anti-TNF-alfa (Etanercept), el IL-10, el anti-CD3 y el anti-CD25.

20 11. La composición para el uso de la reivindicación 5, en la que el componente (b) es un broncodilatador elegido entre el ipratropiobromuro, el oxitropiobromuro, el tiotropiobromuro, el clorhidrato de epinefrina, el salbutamol, el sulfato de terbutalina, el bromhidrato de fenoterol, el salmeterol y el formoterol.