

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 470**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 9/72** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

**A61K 31/4422** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2010 E 10821290 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2015 EP 2482658**

54 Título: **Métodos y composiciones para el tratamiento del fenómeno de Raynaud**

30 Prioridad:

**30.09.2009 US 247323 P**

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

**19.08.2015**

73 Titular/es:

**MICRODOSE THERAPEUTX, INC. (100.0%)  
4262 U.S. Route 1  
Monmouth Junction, NJ 08852, US**

72 Inventor/es:

**COOK, ROBERT**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 543 470 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

Métodos y composiciones para el tratamiento del fenómeno de Raynaud

5 La presente invención se refiere en general a un método para tratar el fenómeno de Raynaud y los trastornos vasculares asociados. También se describen formas farmacéuticas que contienen medicaciones de bloqueantes de canales de calcio de acción rápida adaptadas para la administración por vía pulmonar.

10 El Fenómeno de Raynaud (FR) es una afección que da como resultado una serie particular de decoloraciones de los dedos de las manos y/o de los pies tras la exposición a cambios de temperatura (frío o calor) o sucesos emocionales estresantes. La decoloración cutánea se da debido a que un espasmo anormal de los vasos sanguíneos provoca un suministro sanguíneo disminuido en los tejidos locales. Inicialmente, el/los dedo(s) implicados adquieren un color blanco debido al suministro sanguíneo disminuido. Después el/los dedo(s) adquiere(n) un color azul debido a la carencia prolongada de oxígeno. Finalmente, los vasos sanguíneos se reabren, lo que provoca un fenómeno de "enrojecimiento" local, que hace que el/los dedo(s) adquiera(n) un color rojo. Esta secuencia de colores en tres fases (blanco a azul a rojo) se da muy a menudo tras la exposición a una temperatura fría, es característica de FR y va acompañada de dolor. Los casos recurrentes crónicos de FR, en ciertos casos, pueden dar como resultado la atrofia de la piel, los tejidos subcutáneos, y el músculo. El FR también puede provocar ulceración y gangrena isquémica.

15 El fenómeno de Raynaud afecta con más frecuencia a mujeres, especialmente en la segunda, tercera, o cuarta década de la vida. Las personas pueden tener FR solo o como parte de otras enfermedades reumáticas. Cuando se da solo, se denomina "Enfermedad de Raynaud" o fenómeno de Raynaud primario. Cuando acompaña a otras enfermedades, se denomina fenómeno de Raynaud secundario.

20 Las terapias actuales para FR requieren (i) una medicación profiláctica diaria administrada de manera oral o intravenosa, p.ej. con un bloqueante de canales de calcio o B-bloqueante como se discutirá más adelante, lo cual es indeseable debido a efectos secundarios frecuentes y a largo plazo (p.ej. hipertensión postural), o (ii) son lentas en el inicio y poco fiables para tratar los síntomas a medida que se dan (de manera aguda).

25 Los bloqueantes de canales de calcio (BCCs) son una clase de fármacos y sustancias naturales que alteran la conducción de los canales de calcio. Los bloqueantes de canales de calcio tienen efectos sobre muchas células excitables del organismo, tal como el músculo cardíaco, es decir, corazón, el músculo liso de los vasos sanguíneos, y las neuronas. El uso clínico principal de los bloqueantes de canales de calcio es disminuir la tensión arterial. Es por esta acción por la que se usan en los individuos con hipertensión. Los bloqueantes de canales de calcio funcionan bloqueando los canales de calcio controlados por voltaje (VGCCs) en el músculo cardíaco y los vasos sanguíneos. Esto disminuye el calcio intracelular, lo que conduce a una reducción de la contracción muscular. En el corazón, una disminución del calcio disponible por cada latido da como resultado una disminución de la contractilidad cardíaca. En los vasos sanguíneos, una disminución del calcio da como resultado menos contracción del músculo liso vascular, y por lo tanto un incremento del diámetro arterial (los BCCs no funcionan en el músculo liso venoso), un fenómeno denominado vasodilatación. La vasodilatación disminuye la resistencia periférica total, mientras una disminución de la contractilidad cardíaca disminuye el gasto cardíaco. Debido a que la tensión arterial está determinada por el gasto cardíaco y la resistencia periférica, la tensión arterial cae. Con una tensión arterial relativamente baja, la poscarga sobre el corazón disminuye; esto disminuye la cantidad de oxígeno necesaria para el corazón.

35 Sin embargo, debido a que los bloqueantes de canales de calcio dan como resultado una disminución de la tensión arterial, el reflejo de los barorreceptores inicia a menudo un incremento reflejo de la actividad simpática, que conduce a un ritmo y contractilidad cardíaca incrementada.

40 El documento US 20020142050 describe la formulación de fármacos con una solubilidad acuosa baja en forma de matriz porosa.

El documento US 4.605.552 describe un método para tratar la angina de pecho administrando diltiazem mediante inhalación.

45 Bakst *et al.*, J. Am. Acad. Dermatol, vol. 59, 4, págs. 633-653, describe la patogénesis y el tratamiento del fenómeno de Raynaud.

50 Así, existe la necesidad de una administración mejorada de bloqueantes de canales de calcio de acción a corto plazo para tratar el fenómeno de Raynaud, que proporcionará un inicio rápido de la actividad, una biodisponibilidad rápida y variaciones minimizadas de los niveles sanguíneos, mientras al mismo tiempo se proporciona una facilidad relativa de administración y efectos secundarios reducidos en comparación con los métodos de administración actuales para la administración de un agente bloqueante de canales de calcio. La inhalación de un bloqueante de canales de calcio proporciona un método mediante el cual estos agentes pueden proporcionar niveles sistémicos de fármaco para el inicio rápido de la acción y el alivio terapéutico sin conducir a los efectos secundarios habituales, y potencialmente conducir a un regreso más rápido a una actividad funcional tras un ataque.

55 Los objetivos anteriores y otros objetivos de la invención se consiguen proporcionando métodos y composiciones para la administración pulmonar de un bloqueante de canales de calcio a un hospedador mamífero, en particular un

paciente humano, por lo que se proporciona una absorción rápida de un bloqueante de canales de calcio mientras se evitan las desventajas anteriores y otras desventajas de la administración oral o intravenosa convencional.

5 Más en particular, se ha descubierto que se puede administrar de manera útil un bloqueante de canales de calcio a mamíferos en forma de polvo seco, mediante administración pulmonar, para generar una respuesta terapéutica sistémica rápida y proporcionar una biodisponibilidad incrementada, y minimizar las variaciones de los niveles sanguíneos. La administración de un bloqueante de canales de calcio en polvo seco mediante administración pulmonar proporciona un inicio más rápido de la actividad, facilidad de administración, y efectos secundarios reducidos en comparación con el método oral crónico convencional de administración. En una realización preferida de la invención, el bloqueante de canales de calcio comprende nicardipina en forma de polvo seco para el uso en seres humanos, aunque también se pueden usar de manera ventajosa otros bloqueantes de canales de calcio que se pueden administrar en forma de polvo seco, que incluyen, pero sin limitación, clevidipina.

10 Tal como se usa en la presente memoria, el término "bloqueante de canales de calcio" o "BCC" pretende abarcar no solamente un bloqueante de canales de calcio en forma de polvo seco, sino también cualquier sal o derivado de un bloqueante de canales de calcio, en forma de polvo seco, que tenga una actividad bloqueante de canales de calcio, y que sea atóxico y farmacológicamente aceptable.

"Una cantidad eficaz", tal como se usa en la presente memoria, es una cantidad de la composición farmacéutica que es eficaz para tratar el fenómeno de Reynaud, es decir, una cantidad de un bloqueante de canales de calcio de un tamaño de partícula definido adecuado para la absorción en los pulmones, que es capaz de reducir o eliminar los síntomas del fenómeno de Raynaud.

20 "Una composición farmacéutica," tal como se usa en la presente memoria, significa un medicamento para el uso en el tratamiento de un mamífero que comprende un bloqueante de canales de calcio en forma de polvo seco de un tamaño de partícula definido preparado de una manera que es adecuada para la administración pulmonar a un mamífero. Una composición farmacéutica según la invención también puede incluir, pero no necesariamente, un vehículo farmacéuticamente aceptable atóxico.

25 "Un tamaño de partícula definido", tal como se usa en la presente memoria, significa partículas que tienen un tamaño lo suficientemente pequeño como para administrarlas en los pulmones. Para la administración óptima en los pulmones, la forma de polvo seco del bloqueante de canales de calcio preferiblemente se debería micronizar o secar mediante pulverización hasta un tamaño mediano de polvo de 0,5 - 10 µm (micras), preferiblemente 1 - 6 µm (micras).

30 El bloqueante de canales de calcio en forma de polvo seco se puede colocar después en un inhalador de polvo seco (IPS) convencional o inhalador de dosis medida (IDM) en una cantidad para administración de dosis unitaria sistémicamente eficaz de entre alrededor de 0,1 y 16 miligramos de bloqueante de canales de calcio según sea necesario, en general 1 a 10 veces al día. En una realización preferida de la invención, el bloqueante de canales de calcio en forma de polvo seco se envasa para la administración en un inhalador de polvo seco vibratorio tal como están disponibles de MicroDose Therapeutx, Inc. de Monmouth Junction, Nueva Jersey.

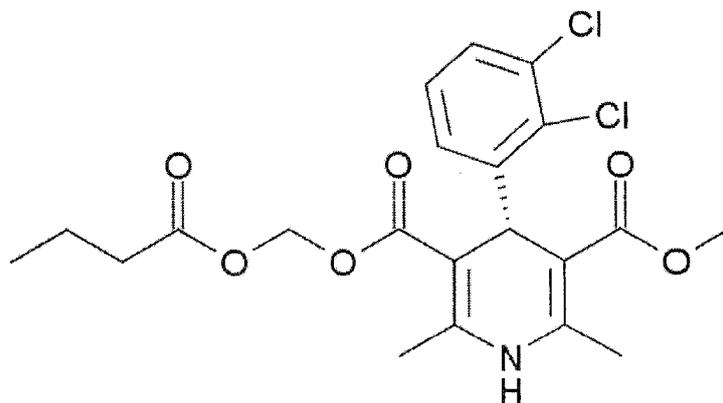
35 La administración del polvo seco del bloqueante de canales de calcio en el tracto respiratorio se puede usar de manera ventajosa para tratar los síntomas agudos o crónicos del fenómeno de Raynaud. A diferencia de la administración intravenosa convencional de los bloqueantes de canales de calcio, que puede requerir inyecciones incómodas con efectos secundarios potenciales significativos, la administración del polvo seco de un bloqueante de canales de calcio permite que un paciente disfrute del alivio según sea necesario sin la utilización de agujas dolorosas.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente invención:

Ejemplo 1

45 La clevidipina es un bloqueante de canales de calcio de acción a ultra-corto plazo con un inicio de acción de alrededor de 1-2 minutos. Actualmente se comercializa solamente en forma de una emulsión inyectable como se discutirá más adelante, y está indicada para la reducción de la tensión arterial, normalmente solamente cuando no es viable o deseable la terapia oral.

La clevidipina, (4-(2',3'-diclorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de butiroximetil metilo), tiene la estructura representada a continuación:



La clevidipina es un bloqueante de canales de calcio de tipo L de dihidropiridina. Es sumamente selectiva para el músculo liso vascular, a diferencia del miocárdico, y, por lo tanto, tiene poco o ningún efecto sobre la contractilidad miocárdica o la conducción cardíaca, y por lo tanto es probable que tenga un perfil más limpio de efectos adversos. Reduce la tensión arterial media disminuyendo la resistencia vascular sistémica. La clevidipina se metaboliza rápidamente mediante esterasas de la sangre y de los tejidos extravasculares. Por lo tanto, es poco probable que su eliminación se vea afectada por la disfunción hepática o renal. La clevidipina no se acumula en el organismo, y su eliminación es independiente del peso corporal.

La semivida en la fase inicial es de aproximadamente 1 minuto, y la semivida terminal es de aproximadamente 15 minutos, lo que proporciona una ventaja de inicio rápido de la acción terapéutica sin los efectos adversos a más largo plazo. La clevidipina se metabolizará todavía más rápidamente en los pacientes deficientes de pseudocolinesterasa.

La clevidipina se formula comercialmente en forma de una emulsión lipídica en un 20% de aceite de soja (Intralipid®) y contiene aproximadamente 0,2 g de grasa por mL (2,0 kcal/ml). La clevidipina formulada comercialmente también contiene glicerina (22,5 mg/mL), fosfolípidos purificados de yema de huevo (12 mg/mL), e hidróxido sódico para ajustar el pH.

Actualmente, la clevidipina se administra en general mediante la vía intravenosa solamente, lo cual, por supuesto, requiere inyecciones incómodas para el paciente. Además, como se indicó anteriormente, la clevidipina contiene varios ingredientes inactivos, aceite de soja, yema de huevo, y fosfolípidos que son indeseables porque algunas personas pueden sentir aversión o ser alérgicas a uno o más de estos ingredientes inactivos que comprende la inyección de clevidipina.

La clevidipina en forma cristalina se microniza mediante molienda en seco hasta un tamaño máximo de partícula de alrededor de 1-10  $\mu\text{m}$  (micras), y preferiblemente 0,5-5  $\mu\text{m}$  (micras). El polvo se envasa para la administración de dosis unitarias de 2 miligramos en un inhalador de polvo seco (IPS) disponible de MicroDose Therapeutx, Inc.

#### Ejemplo 2

Polvo seco de clevidipina como se preparó en el Ejemplo 1, y envasado para la administración en un IPS como se indicó antes para la administración de 0,5 miligramos por dosis.

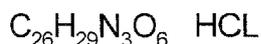
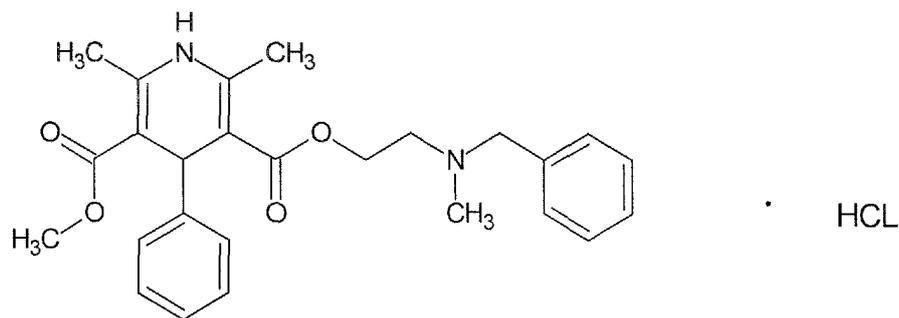
#### Conclusión

La administración de dosis de 0,1-16 miligramos de clevidipina en polvo seco administrados en los pulmones, según sea necesario, en general 1-10 veces al día, proporciona alivio a los pacientes que padecen el fenómeno de Raynaud.

#### Ejemplo 3

La nicardipina es un bloqueante de canales de calcio con un inicio rápido de la acción, pero con una acción ligeramente más prolongada que la clevidipina. Actualmente, se comercializa como la sal de hidrocloreto para la administración de cápsulas orales. La inyección intravenosa de hidrocloreto de nicardipina también está disponible comercialmente, y está indicada para la reducción de la tensión arterial, normalmente solamente cuando la terapia oral no es viable o deseable.

El hidrocloreto de nicardipina es un derivado de dihidropiridina con el nombre químico de la IUPAC (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada) monohidrocloreto de ( $\pm$ )-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(*m*-nitrofenil)-3,5-piridindicarboxilato de 2-(bencil-metil amino) etil metilo, y tiene la estructura siguiente:



La nicardipina HCL es un inhibidor de la entrada de iones de calcio (bloqueante de canales lentos). Es sumamente selectiva para el músculo liso vascular, a diferencia del miocárdico, y, por lo tanto, tiene poco o ningún efecto sobre la contractilidad miocárdica o la conducción cardíaca, y por lo tanto es probable que tenga un perfil más limpio de efectos adversos. Reduce la tensión arterial media disminuyendo la resistencia vascular sistémica. Tras la infusión, las concentraciones plasmáticas de nicardipina disminuyen de manera tri-exponencial. La semivida en la fase inicial es aproximadamente 2,7 minutos, con una semivida de alrededor de 44,8 minutos, y una semivida terminal de aproximadamente 14,4 horas, lo que proporciona una ventaja de inicio rápido de la acción terapéutica, pero con un efecto a más largo plazo que clevidipina. La nicardipina no se acumula en el organismo, y su eliminación es independiente del peso corporal.

La nicardipina se formula comercialmente en forma de una disolución amarilla, clara, apirógena, estéril, en ampollas de 10 mL para la infusión intravenosa tras la dilución. Cada mL contiene 2,5 mg de hidrocloreto de nicardipina en agua para inyección, USP, con 48,00 mg de Sorbitol, NF, tamponado a pH 3,5 con 0,525 mg de ácido cítrico monohidrato, USP, y 0,09 mg de hidróxido sódico, NF. Se puede añadir más ácido cítrico y/o hidróxido sódico para ajustar el pH.

Actualmente, la nicardipina se administra en general mediante la vía intravenosa solamente, lo cual, por supuesto, requiere inyecciones incómodas e inconvenientes para el paciente.

La nicardipina en forma cristalina se microniza mediante molienda en seco hasta un tamaño máximo de partícula de alrededor de 1-10  $\mu\text{m}$  (micras), y preferiblemente 0,5-5  $\mu\text{m}$  (micras).

El polvo se envasa para la administración de dosis unitarias de 2 miligramos en un inhalador de polvo seco (IPS) disponible de MicroDose Therapeutx, Inc.

#### Ejemplo 4

Polvo seco de nicardipina como se preparó en el Ejemplo 3, y envasado para la administración en un IPS como se indicó antes para la administración de 0-10 miligramos por dosis.

#### 25 Conclusión

La administración de dosis de 0,1-16 miligramos de nicardipina en polvo seco administrados en los pulmones, según sea necesario, en general 1-10 veces al día, proporciona alivio a los pacientes que padecen el fenómeno de Raynaud.

Aunque la invención se ha descrito con detalle en la presente memoria de acuerdo con ciertas realizaciones preferidas de la misma, los expertos en la técnica pueden efectuar muchas modificaciones y cambios en ellas. Por ejemplo, aunque se puede micronizar clevidipina o nicardipina en forma cristalina mediante molienda en seco hasta un polvo seco, se pueden emplear otros procesos para producir formas de polvo seco de clevidipina o nicardipina que incluyen, pero sin limitación, secado por pulverización, molienda de chorro, y similares.

**REIVINDICACIONES**

1. Un bloqueante de calcio en forma de polvo seco para el uso en el tratamiento del fenómeno de Raynaud, caracterizado por que se administra una cantidad sistémicamente eficaz de un bloqueante de canales de calcio en forma de polvo seco directamente en los pulmones de un paciente.
- 5 2. El bloqueante de calcio en forma de polvo seco para el uso según la reivindicación 1, caracterizado por que el bloqueante de canales de calcio comprende clevidipina o nicardipina.
3. El bloqueante de calcio en forma de polvo seco para el uso según la reivindicación 1, caracterizado por que la cantidad sistémicamente eficaz del bloqueante de canales de calcio está en cantidades de dosis unitarias de entre 0,1 y 50 miligramos.
- 10 4. El bloqueante de calcio en forma de polvo seco para el uso según la reivindicación 3, caracterizado por que la cantidad sistémicamente eficaz es para la administración entre 1 y 10 dosis unitarias al día.
5. El bloqueante de calcio en forma de polvo seco para el uso según la reivindicación 1, caracterizado por que el bloqueante de canales de calcio en polvo seco tiene un tamaño mediano de polvo de 0,5 a 10  $\mu\text{m}$ , preferiblemente un tamaño mediano de partícula de 0,5 a 5  $\mu\text{m}$ .
- 15 6. El bloqueante de calcio en forma de polvo seco para el uso según la reivindicación 1, caracterizado por que el bloqueante de canales de calcio en forma de polvo seco se administra mediante el uso de un inhalador de polvo seco (IPS) o un inhalador de dosis medida (IDM).
- 20 7. El bloqueante de calcio en forma de polvo seco para el uso según la reivindicación 6, caracterizado por que el bloqueante de canales de calcio en forma de polvo seco es para la administración en un inhalador de polvo seco vibratorio.