

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 090**

51 Int. Cl.:

A61K 31/57 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2005 E 05016875 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2015 EP 1749531**

54 Título: **Uso de una suspensión oral que comprende acetato de megestrol para el tratamiento de asma bronquial**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.10.2015

73 Titular/es:

**PAR PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
300 TICE BOULEVARD
WOODCLIFF LAKE, NJ 07677, US**

72 Inventor/es:

**ANKER, STEFAN y
SPRINGER, JOCHEN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 548 090 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 de una suspensión oral que comprende acetato de megestrol para el tratamiento de asma bronquial

La presente invención se refiere al tratamiento de pacientes que han sufrido asma bronquial usando la formulación avanzada de suspensión oral de acetato de megestrol, a saber, Megace® ES, según las reivindicaciones adjuntas.

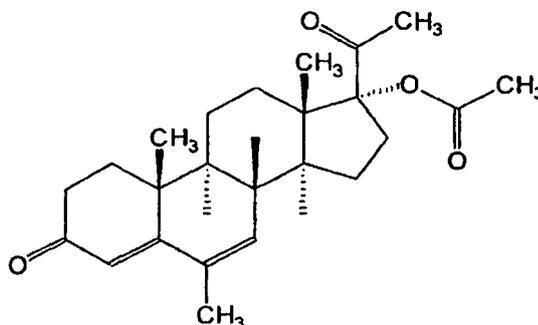
5 **Antecedentes de la invención**

Uno de los problemas sanitarios principales en la sociedad moderna son las enfermedades pulmonares, más concretamente el asma bronquial, la fibrosis quística y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Se ha indicado que especialmente la EPOC será una de las causas principales de mortalidad e invalidez en todo el mundo [Sin DD., Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2004 Nov-Dic; 8(6):247-58].

10 Los fenotipos clínicos y factores de riesgo subyacentes de todas las enfermedades pulmonares mencionadas anteriormente varían de una a otra. Por ejemplo, el asma bronquial está provocada a menudo por una inflamación alérgica aguda de la mucosa bronquial, la fibrosis quística (FQ) es un trastorno recesivo autosómico provocado por la mutación del gen regulador de la conductancia transmembrana de la FQ (CFTR) y uno de los factores de riesgo más importantes para la EPOC parece ser el tabaquismo. Además, el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica (ICC), hipertensión u otras enfermedades usando inhibidores de la acetilcolinesterasa (ACE) puede tener como consecuencia, como efecto secundario del fármaco, una tos crónica.

A pesar de las diferencias en la patofisiología, la EPOC, el asma bronquial y la fibrosis quística son todos trastornos inflamatorios definidos por la presencia de obstrucción pulmonar, tos y esputos. Mientras que en el asma bronquial la limitación del flujo de aire es normalmente periódica y reversible, la EPOC y la fibrosis quística muestran una obstrucción pulmonar más progresiva y solo parcialmente reversible [Doherty DE.; Am J Med 2004 Dic 20; 117].

20 El acetato de megestrol (AM) es un derivado producido de forma sintética de la hormona esteroidea de origen natural progesterona. El acetato de megestrol es una sustancia cristalina blanca que tiene la denominación química 17- α -acetoxi-6-metilpregna-4,6-dieno-3,20-diona (C₂₄H₃₂O₄) y un peso molecular de 384,5. El acetato de megestrol tiene la fórmula siguiente:



25 Se sabe que el acetato de megestrol se excreta principalmente a través de los riñones; no obstante, la biodisponibilidad no se ha dilucidado por completo. El acetato de megestrol es el agente principal del producto farmacéutico Megace® de Bristol-Myers Squibb Company, que se ha formulado como una solución activa de uso oral o como un comprimido.

30 En la medicina clínica, el acetato de megestrol se usa como un estimulante del apetito que actúa por medio de un mecanismo desconocido. Inicialmente, el acetato de megestrol se usó para la inhibición de tumores de mama malignos dependientes de hormona posmenopáusica [Gregory EJ, Cohen SC. Megestrol acetate therapy for advanced breast cancer. J Clin Oncol 1985; 3:155-160. Benghiat A, Cassidy SA. Megestrol acetate in the treatment of advanced post-menopausal breast cancer. Eur J Surg Oncol 1986 12: 43-45, Goss PE. Pre-clinical and clinical review of vorozole, a new third generation aromatase inhibitor. Report. Breast Cancer Res Tr 1998; 49: S59-S65] y de la próstata [Keller J, White JM. A phase III randomised comparative trial of megestrol acetate v. diethylstilbestrol in stage D2 prostatic cancer. Preliminary results. Proc Am Soc Clin Oncol 1986, 5:421. Bonomi P, Pessis D, Bunting N. y col. Megestrol acetate used as primary hormonal therapy in stage D prostatic cancer. Semin Oncol 1985; 12 (Supl 1): 36-39]. Al usarlo se descubrieron, como efectos secundarios, un aumento de peso y una estimulación del apetito. Inicialmente se usó una dosis de 30 mg/d [Stoll BA. Progestin therapy of breast cancer: comparison of agents. Br Med J 1967; 3: 338-341].

Hasta la fecha, el acetato de megestrol se ha usado exitosamente durante varios años para tratar caquexia de pacientes que tienen carcinoma de mama u otros tumores malignos. En Alemania, este fármaco está solo registrado para el tratamiento de carcinoma de mama avanzado. Para un tratamiento específico de pacientes con carcinoma de

mama en fase IV, para la mejora de su calidad de vida, se compararon las dosificaciones de 160 mg/d, 800 mg/d y 1600 mg/d en el estudio CALGB y se halló que 160 mg/d era la dosificación óptima [Komblin AB, Hollis DR, Zuckerman E. y col. Effect of megestrol acetate on quality of life in a doseresponse trial in woman with advanced breast cancer. J Clin Oncol 1993; 11: 2081-2089].

5 Recientemente se ha introducido una formulación avanzada de suspensión de acetato de megestrol de uso oral, a saber, Megace® ES. Ambas suspensiones de uso oral contienen el mismo agente activo; no obstante, Megace® ES tiene una formulación diferente con la que se mejora significativamente la resorción. Par Pharmaceutical Companies, Inc. fabrica esta formulación avanzada, divulgada en la solicitud PCT WO 03/086354 A1. La mejora se produce mediante una composición nanoparticulada que comprende acetato de megestrol y preferentemente al menos un
10 estabilizante de superficie asociado a la superficie del fármaco. Estas partículas de megestrol nanoparticuladas tienen un tamaño de partícula promedio eficaz inferior a aproximadamente 2000 nm. Esta formulación avanzada usa el sistema de administración de tecnología NanoCrystal™ para mejorar la tasa de disolución y la biodisponibilidad de la suspensión de uso oral de acetato de megestrol original. La tecnología NanoCrystal® es una marca comercial de Elan Pharma International Ltd. Megace® es una marca comercial registrada de Bristol-Myers Squibb Company con
15 licencia de Par Pharmaceutical, Inc. La Administración de fármacos y alimentos de Estados Unidos (U.S. Food and Drug Administration (FDA)) ha aprobado Megace® ES para el tratamiento de anorexia, caquexia o una pérdida de peso significativa inexplicable en pacientes con un diagnóstico de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Datos recientes han demostrado que la biodisponibilidad de la formulación original se reduce sustancialmente cuando se toma con el estómago vacío. Con Megace® ES, esta reducción de la biodisponibilidad se minimiza en
20 estado de ayunas, lo que tiene como consecuencia un aumento de la biodisponibilidad en pacientes que no se han alimentado. El Megace® ES de 625 mg/5 ml y la suspensión de uso oral de acetato de megestrol de 800 mg/20 ml son bioequivalentes en un estado alimentado.

Para el acetato de megestrol se asumen efectos antiandrogénicos, antiestrogénicos y similares a glucocorticoide pequeño [Alexieva-Figusch J, Van Glise HA. Progestin therapy in advanced breast cancer: Megestrol acetate-An
25 evaluation of 160 treated cases. Cancer 1980; 46: 2369-2372].

El objetivo de tratamientos farmacológicos en enfermedades pulmonares obstructivas depende de la patogénesis y la patofisiología subyacentes y, por lo tanto, varía en los trastornos pulmonares asma bronquial, fibrosis quística y EPOC.

30 Las terapias actuales de asma bronquial incluyen, en función de la importancia del trastorno, broncodilatadores inhalados o aplicados por vía oral. En algunos casos, se indican antileucotrienos, metilxantinas de liberación mantenida y estabilizantes de mastocitos.

En el caso de fibrosis quística se indica el uso de mucolíticos, broncodilatadores y antibióticos para suprimir la retención y la infección de la placa mucosa en la superficie de las vías respiratorias.

35 En EPOC, de forma similar al tratamiento de asma bronquial, se usan broncodilatadores para el alivio sintomático. No obstante, a diferencia de en el asma bronquial, la broncoconstricción en EPOC está mediada por acetilcolina, por lo que se recomiendan anticolinérgicos. En el caso de contraindicación se usan agonistas beta 2. Además, pueden indicarse mucolíticos, antibióticos, metilxantinas de liberación mantenida y corticosteroides. Algunas veces se recomiendan vacunaciones e inmunizaciones contra la gripe y neumococos [Sin DD., Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2004 Nov-Dic; 8(6): 247-58].

40 Además del tratamiento farmacológico, se indica en todos los casos la cesación tabáquica. Para pacientes que son hipoxémicos puede ser útil el tratamiento con oxígeno en reposo.

Se están buscando continuamente tratamientos mejorados de enfermedades obstructivas pulmonares (agudas o crónicas). Así, un objeto de la presente invención es proporcionar un tratamiento mejorado del asma bronquial para reducir la gravedad de la enfermedad y la invalidez y la mortalidad provocadas por la misma.

45 Aviado DM y col. (1969, "Oral Progestagens And Experimental Pulmonary Emphysema") describe experimentos con dimetisterona y acetato de megestrol administrados por vía subcutánea y por vía oral en ratas.

Marchand V (2000, "Randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of megestrol acetate in malnourished children with cystic fibrosis.") analiza el efecto del estimulante del apetito acetato de megestrol en niños desnutridos que padecen fibrosis quística.

50 Qin X y col (1996, "observation on therapeutic effect of megestrol acetate on patients with chronic obstructive pulmonary disease at remission stage") también describen los efectos del estimulante del apetito acetato de megestrol en el estado nutricional de pacientes con EPOC.

Eubanks y col. (2002, "Effects of megestrol acetate on weight gain, body composition, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis.") divulgan los efectos del acetato de megestrol en pacientes desnutridos con fibrosis
55 quística.

Weisberg J. y col. (2002, "Megestrol acetate stimulates weight gain and ventilation in underweight COPD patients.") divulgan datos del acetato de megestrol en pacientes con EPOC con bajo peso.

5 El objeto de la presente invención se logra mediante el uso según las reivindicaciones adjuntas de acetato de megestrol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente con coadyuvantes y aditivos apropiados para la producción de un medicamento para el tratamiento de asma bronquial.

En la literatura no existe ninguna reivindicación ni ninguna evidencia de que el acetato de megestrol sea un fármaco útil en el tratamiento de protección pulmonar y, por lo tanto, en el tratamiento de enfermedades pulmonares.

10 En base a un modelo animal, se analizó la influencia en los pulmones del estimulante del apetito acetato de megestrol en insuficiencia cardiaca después de un infarto de miocardio. Para ello, se tuvieron en cuenta, en particular, los factores siguientes:

1. Histopatología
2. Peso húmedo del pulmón

15 Sorprendentemente, estos experimentos revelaron que el uso de una suspensión de acetato de megestrol de uso oral da como resultado una reducción de la inflamación en el aparato respiratorio superior y en el número de células caliciformes de mucosa. Así, el acetato de megestrol muestra un efecto de protección de los pulmones. El efecto estaba particularmente (y, por lo tanto, preferentemente) presente cuando se usó la formulación avanzada de suspensión de uso oral de acetato de megestrol (Megace® ES). Para obtener mediciones de peso válidas, se administró además un diurético a todos los animales del estudio de acetato de megestrol. El uso de diuréticos es una medida rutinaria en pacientes con insuficiencia cardiaca.

20 El acetato de megestrol puede proporcionarse en cualquier número de formas adecuadas para su administración. Las formas farmacéuticamente aceptables comprenden sales o preformas o proformas de acetato de megestrol.

25 Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables comprenden, sin limitación, sales inorgánicas u orgánicas no tóxicas tales como acetato derivado de ácido acético, aconitato derivado de ácido aconítico, ascorbato derivado de ácido ascórbico, benzoato derivado de ácido benzoico, cinamato derivado de ácido cinámico, citrato derivado de ácido cítrico, embonato derivado de ácido embónico, enantato derivado de ácido heptanoico, formiato derivado de ácido fórmico, fumarato derivado de ácido fumárico, glutamato derivado de ácido glutámico, glicolato derivado de ácido glicólico, cloruro derivado de ácido clorhídrico, bromuro derivado de ácido bromhídrico, lactato derivado de ácido láctico, maleato derivado de ácido maleico, malonato derivado de ácido malónico, mandelato derivado de ácido mandélico, metanosulfonato derivado de ácido metanosulfónico, naftalin-2-sulfonato derivado de ácido naftalin-2-sulfónico, nitrato derivado de ácido nítrico, perclorato derivado de ácido perclórico, fosfato derivado de ácido fosfórico, ftalato derivado de ácido ftálico, salicilato derivado de ácido salicílico, sorbato derivado de ácido sórbico, estearato derivado de ácido esteárico, succinato derivado de ácido succínico, sulfato derivado de ácido sulfúrico, tartrato derivado de ácido tartárico, tolueno-p-sulfato derivado de ácido p-tolueno-sulfónico y otros. Dichas sales se pueden producir mediante procedimientos conocidos por un experto en la técnica y se describen en la técnica anterior.

35 Otras sales como oxalato derivadas de ácido oxálico, que no se considera como farmacéuticamente aceptable, pueden ser apropiadas como intermedios para la producción de acetato de megestrol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 El acetato de megestrol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede unirse a microvehículos o nanopartículas en preparaciones de uso parenteral, por ejemplo, a partículas finalmente dispersadas basadas en poli(met)acrilatos, polilactatos, poliglicolatos, poliaminoácidos o polieteruretanos. Las formulaciones de uso parenteral se pueden modificar también como preparaciones de liberación mantenida, por ejemplo, basadas en el "principio de unidad múltiple", si el acetato de megestrol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se introduce en forma finamente dispersada, dispersada y suspendida, respectivamente, o como una suspensión de cristales en el medicamento o basada en el "principio de unidad simple" si el acetato de megestrol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se encierra en una formulación, por ejemplo, en un comprimido o en un tubo que se implanta posteriormente. Estos implantes o medicamentos de liberación mantenida en formulaciones unitarias simples o unitarias múltiples consisten a menudo en los denominados polímeros biodegradables tales como, por ejemplo, poliésteres de ácido láctico y glicólico, polieteruretanos, poliaminoácidos, poli(met)acrilatos o polisacáridos.

55 Los coadyuvantes y los vehículos añadidos durante la producción de los medicamentos que se pueden usar según la presente invención formulados como preparaciones de uso parenteral son preferentemente agua esterilizada, sustancias que influyen en el valor del pH tales como, por ejemplo, ácidos o bases orgánicos o inorgánicos, así como también sales de los mismos, sustancias tampón para ajustar valores del pH, sustancias para isotonzación tales como, por ejemplo, cloruro de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, glucosa y fructosa, tensoactivos y surfactantes, respectivamente, y emulsionantes tales como, por ejemplo, ésteres parciales de ácidos grasos de polioxietilensorbitanos (por ejemplo Tween®) o, por ejemplo, ésteres de ácidos grasos de polioxietilenos

(por ejemplo, Cremophor®), ácidos grasos tales como, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja o aceite de ricino, ésteres sintéticos de ácidos grasos tales como, por ejemplo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y aceite neutro (por ejemplo, Miglyol®), así como también coadyuvantes poliméricos tales como, por ejemplo gelatina, dextrano, polivinilpirrolidona, aditivos que aumentan la solubilidad de disolventes orgánicos tales como, por ejemplo, propilenglicol, etanol, N,N-dimetilacetamida, propilenglicol o sustancias formadoras de complejos tales como, por ejemplo, citrato y urea, conservantes tales como, por ejemplo, éster hidroxipropílico y éster metílico de ácido benzoico, alcohol bencilico, antioxidantes tales como, por ejemplo, sulfito de sodio y estabilizantes tales como, por ejemplo, EDTA.

Cuando se formulan los medicamentos que se pueden usar según la presente invención como suspensiones, en una realización preferente se añaden espesantes para evitar la sedimentación del acetato de megestrol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tensioactivos y polielectrolitos para asegurar la resuspensabilidad de sedimentos y/o agentes formadores de complejos tales como, por ejemplo, EDTA. También es posible obtener complejos del ingrediente activo con diversos polímeros. Ejemplos de dichos polímeros son polietilenglicol, poliestireno, carboximetilcelulosa, Pluronic® o éster de polietilenglicol de ácidos grasos de sorbitol. El acetato de megestrol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede incorporar también en formulaciones líquidas en forma de compuestos de inclusión, por ejemplo, con ciclodextrinas. En realizaciones particulares se pueden añadir dispersantes como coadyuvantes adicionales. Para la producción de liofilizados pueden usarse agentes de andamiaje tales como manitol, dextrano, sacarosa, albúmina humana, lactosa, PVP o variedades de gelatina.

En la medida que el acetato de megestrol no se incluya en una formulación de fármaco líquida en su forma básica, este puede usarse dentro de preparaciones de uso parenteral en forma de sus solvatos de sales de adición de ácidos.

Una formulación para la aplicación sistémica importante adicional es la administración por vía oral en forma de comprimidos, cápsulas de gelatina duras o blandas, comprimidos recubiertos, polvos, aglomerados, microcápsulas, obleas comprimidas, gránulos, sellos, grageas, goma de mascar o bolsitas. Estas formulaciones de administración oral sólidas se pueden formular también como sistemas de liberación retardada o mantenida, respectivamente. En las mismas están comprendidos medicamentos con un contenido de uno o más principios activos micronizados, formas de difusión y erosión basadas en matriz, por ejemplo, usando grasas, sustancias cerosas o poliméricas o los denominados sistemas de depósito. Si el medicamento se formula para liberar acetato de megestrol durante un periodo prolongado de tiempo se pueden añadir agentes retardantes y agentes de liberación controlada, respectivamente, como sustancias de formación de película o matriz, por ejemplo, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, derivados de poli(met)acrilato, (por ejemplo, Eurdragit®), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, todos en soluciones orgánicas y en forma de dispersiones acuosas. En este contexto, se debería mencionar también preparaciones bioadhesivas en las que se causa un tiempo de hinchamiento prolongado en el cuerpo con el contacto íntimo con las membranas mucosas del cuerpo. Un ejemplo de un polímero bioadhesivo es, por ejemplo, el grupo de Carbomere®.

Con el fin de una liberación controlada de acetato de megestrol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dentro de los diferentes segmentos del aparato gastrointestinal es posible usar una mezcla de aglomerados que se libere en distintas localizaciones. La formulación de medicamento puede estar recubierta, por ejemplo, con mezclas de películas, sustancias, compuestos o composiciones solubles en el jugo gástrico y resistentes al mismo, respectivamente. El mismo fin de influir en la liberación en diferentes secciones del aparato gastrointestinal se puede lograr también con comprimidos recubiertos con un núcleo producidos de forma apropiada, en los que el recubrimiento libera el principio activo en el jugo gástrico rápidamente y el núcleo libera el principio activo en el entorno del intestino delgado. El objetivo de una liberación controlada en diferentes secciones del aparato gastrointestinal se puede lograr también con comprimidos recubiertos múltiples. Se pueden rellenar con mezclas de aglomerados con diferentes agentes activos liberables de forma diferente, por ejemplo, cápsulas de gelatina duras.

Un coadyuvante adicional usado en la producción de formulaciones prensadas tales como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas de gelatina duras y blandas, así como también comprimidos recubiertos y gránulos son, por ejemplo, agentes antiadherentes, agentes lubricantes y agentes separadores, agentes dispersantes tales como, por ejemplo, dióxido de silicio de dispersión a la llama, disgregantes tales como, por ejemplo, diversos tipos de almidón, PVP, celulosa, ésteres como agente de granulación o retardantes tales como, por ejemplo, sustancias cerosas y/o poliméricas basadas en Eurdragit®, celulosa o Cremophor®.

Otros medicamentos formulados para administración oral pueden comprender antioxidantes, agentes edulcorantes tales como, por ejemplo sacarosa, xilitol o manitol, agentes correctores del sabor, aromatizantes, conservantes, colorantes, tampones, excipientes de compresión directa, celulosa microcristalina, almidón, almidón hidrolizado (por ejemplo, Celutab®), lactosa, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, fosfato de dicalcio, lubricantes, cargas tales como, por ejemplo, lactosa o almidón, aglutinantes en forma de lactosa, tipos de almidón tales como, por ejemplo, almidón de trigo o de maíz y de arroz, respectivamente, derivados de celulosa tales como, por ejemplo, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o sílice, talco, estearato tal como, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco silicónizado, ácido esteárico, alcohol cetílico o grasas hidrogenadas, etc. Por parte de un experto en la técnica se conocen una diversidad de sustancias que se pueden añadir a medicamentos para la formulación para la administración por vía oral.

En una realización adicional también puede formularse el acetato de megestrol o una sal terapéuticamente aceptable del mismo como un sistema terapéutico de uso oral, en particular basado en principios osmóticos tal como, por ejemplo, GIT (sistema terapéutico gastrointestinal) u OROS (sistema osmótico de uso oral).

5 Los comprimidos efervescentes se encuentran también entre las formulaciones prensadas, que se pueden administrar por vía oral y que se pueden disolver o suspender rápidamente en agua y son formulaciones de fármaco que se pueden beber de forma instantánea.

10 Las formulaciones de administración oral también incluyen soluciones, por ejemplo, gotas, zumos y suspensión que se pueden producir según procedimientos conocidos en la técnica y que pueden comprender, además de los coadyuvantes y los aditivos ya mencionados para aumentar la estabilidad, conservantes y, si se desea, aromatizantes para facilitar la ingestión y colorantes para una mejor distinción, así como también antioxidantes y/o vitaminas y agentes edulcorantes tales como azúcares o edulcorantes artificiales. Esto se aplica también a zumos secos que se preparan con agua antes del uso. En una realización preferente de una formulación de los medicamentos de la presente invención una formulación líquida ingerible puede comprender también una resina de intercambio iónico.

15 El acetato de megestrol puede seleccionarse de formulaciones de acetato de megestrol comunes (la denominación comercial es Megace®). Hasta la fecha, el acetato de megestrol se ha comercializado producido por diversas empresas como medicamento genérico. Para el presente estudio se usaron dos formulaciones de acetato de megestrol: suspensión de uso oral de acetato de megestrol, denominada a continuación AM-I, y la suspensión de suspensión de uso oral avanzada Megace® ES, denominada a continuación AM-II, obteniéndose ambas preparaciones de la empresa PAR Pharmaceuticals .

20 Otra realización preferente más de la presente invención está caracterizada porque el medicamento se aplica por vía oral. Preferentemente, el acetato de megestrol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se aplica en una dosificación de entre 30 mg/d y 2000 mg/d, preferentemente entre 100 mg/d y 1600 mg/d, del modo más preferente de 300 a 800 mg/d. El ingrediente activo se puede administrar en una o varias dosis por día; alternativamente el ingrediente activo se puede administrar en intervalos de tiempo prolongados. También preferentemente, el acetato de megestrol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una dosificación de entre 4 y 15 mg/kg/d. El ingrediente activo se puede administrar en una o varias dosis por día; alternativamente el ingrediente activo se puede administrar en intervalos de tiempo prolongados.

25 En otra realización importante de la presente invención, el acetato de megestrol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se aplica en combinación con fármacos usados normalmente en enfermedades pulmonares obstructivas, tales como agentes adecuados.

30 Las composiciones que comprenden uno o más broncodilatadores adecuados, un inhibidor ACE, un agonista beta 2, un anticolinérgico, glucocorticoide, metilxantina, estabilizante de mastocitos, antibiótico, mucolítico y/o un antileucotrieno pueden producirse por parte de un experto en la técnica en una de las formulaciones divulgadas anteriormente para acetato de megestrol y puede mezclarse con coadyuvantes o aditivos indicados respectivamente. En otro aspecto se describe la administración separada espacial y/o temporalmente de los ingredientes activos respectivos.

Un objetivo principal del estudio en el que subyace la presente invención, así como otros estudios, era lograr reducir la inflamación del aparato respiratorio y reducir el número de células caliciformes de mucosa.

35 Debido a que en la mayor parte de los pacientes que tenían insuficiencia cardíaca crónica aparece un edema, casi todos los pacientes humanos con insuficiencia cardíaca se someten a tratamiento con un diurético [Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, y col. The epidemiology of heart failure. Eur Heart J 1997;18:208-225]. Estudios previos han mostrado que también en ratas enfermas, que se usan como modelo en la presente invención, aparece un edema que interferiría con las mediciones de peso y las comparaciones. Así, a todos los animales de infarto se les administró furosamida junto con agua de bebida. Puede esperarse, por lo tanto, que los cambios en el peso estén relacionados, con una probabilidad elevada, con un aumento o una disminución de grasa, masa muscular u ósea y no estén provocados por un edema.

40 En la presente invención, se usó un modelo de infarto de rata para la producción de una insuficiencia cardíaca crónica. Dado que la generación de una ICC en seres humanos está provocada en cualquier caso por un infarto de miocardio, este modelo permite resultados representativos para ICC. Se sabe que la ICC es un síndrome de enfermedad multiorgánica con muchas similitudes con otras enfermedades crónicas tales como enfermedades pulmonares. Además, la ICC viene acompañado muy a menudo por edemas y también puede tener como consecuencia una hipertensión pulmonar secundaria provocada por aflujo. Por lo tanto, este modelo es adecuado para estudiar la influencia de un fármaco determinado sobre la función cardíaca y pulmonar. El infarto de miocardio inducido en ratas casi siempre tiene como consecuencia una insuficiencia cardíaca probada en estas ratas. Las ratas que tenían un infarto de miocardio inducido quirúrgicamente tienen una oportunidad de supervivencia más reducida que las ratas con cirugía simulada. El acetato de megestrol mejoró significativamente la supervivencia en ratas sometidas a cirugía de infarto en comparación con el placebo. Además de la mejora en la función cardíaca, se

observó una reducción en el número de células caliciformes de mucosa y una reducción en la inflamación del pulmón, lo que indica el efecto protector pulmonar del acetato de megestrol.

5 El ejemplo siguiente se incluye para demostrar realizaciones preferentes de la invención. Debería apreciarse por parte de los expertos en la técnica que las técnicas divulgadas en los ejemplos siguientes representan técnicas descubiertas por los inventores para el buen funcionamiento en la puesta en práctica de la invención, y así puede considerarse que constituyen modos preferentes para su puesta en práctica.

Ejemplo

10 Se llevó a cabo un estudio en animales en el que se realizó una ligadura de la arteria coronaria izquierda en 140 animales. Para el control se operaron 20 animales sin ligadura coronaria (cirugía simulada). Dos semanas después de la cirugía, se inició el tratamiento. Por lo tanto, los animales se trataron con un diurético (furosamida, en promedio 10 por kg en agua de bebida). Después de seis semanas se inició el tratamiento aleatorizado de doble ciego con placebo, acetato de megestrol nuevo o viejo (desde el día 42 usando una sonda nasogástrica, 100 mg por kg) o inhibidor ACE (Ramipril®, 1 mg por kg por día). Los grupos de infarto consistían en 38 animales cada uno para Ramipril® y placebo, 37 para AM-I y 40 para AM-II, así como 5 animales para el grupo de cirugía simulada. Durante 15 el tratamiento los animales se pesaron dos veces a la semana. El día 224 después de la cirugía los animales se sacrificaron y se analizaron los pulmones con respecto al peso y a la histopatología.

El estudio mostró unos resultados sorprendentes con respecto a la función pulmonar. El acetato de megestrol parece tener un efecto sobre los pulmones que tiene como consecuencia una protección pulmonar.

Animales

20 Se mantuvieron ratas Wistar macho (Dimed GmbH, Schönwalde, Alemania) en una instalación para animales con ambiente controlado que tenía una temperatura constante de 23 °C en un ciclo de día-noche de 12 horas.

Durante la totalidad del experimento, todas las ratas se agruparon en 1-3 animales por jaula. Los animales de una jaula pertenecen al mismo grupo. Los animales tenían acceso libre a alimento regular y agua de bebida o agua de bebida con diurético, respectivamente.

25 Producción de una insuficiencia cardiaca mediante cirugía de infarto

Los animales se sometieron a tratamiento quirúrgico con un peso de aproximadamente 210-220 g. Con el fin de producir una insuficiencia cardiaca los inventores realizaron el tratamiento quirúrgico según un modelo de infarto que se ha usado ya en varios estudios previos. El infarto de miocardio se produce según un procedimiento ligeramente modificado descrito por Selye y col. [Selye H, Bajusz E, Grassos S, Mendel P. Simple techniques for the surgical 30 occlusion of coronary vessels in the rat. *Angiology* 1960; 11: 398-407] mediante ligadura de la LAD.

Cada rata se anestesió con hidrato de cloral i.p. (Merck, Darmstadt, Alemania) y se incubó subsiguientemente con un catéter de PE (1,2 mm de diámetro) y respiraba usando un respirador para roedores V5K6 (NarcoBio Systems, Houston, Texas, Estados Unidos). Durante la totalidad de la operación se realizó un ECG como control. Se abrió el tórax, se preparó el corazón y se realizó una ligadura usando material de sutura Ethibond 7/0 (Ethicon GmbH, 35 Norderstedt, Alemania) en posición de la arteria coronaria izquierda (LAD). Debido a que las arterias coronarias durante este proceso no pueden verse a ojo, la orientación tuvo lugar anatómicamente en base a la posición del corazón y las venas coronarias visibles. El éxito del infarto pudo verificarse visualmente en base a la palidez, la cianosis y la distorsión de la movilidad que tuvieron lugar. Subsiguientemente se cerró el tórax. La respiración se finalizó una vez se alcanzó un ECG estable. Se usaron 20 ratas como animales de control y se trataron 40 quirúrgicamente del mismo modo que los animales de infarto. No se introdujo ligadura coronaria en estos animales (cirugía de simulación).

Después de la cirugía, los animales se controlaron y el peso se analizó dos veces por semana durante la totalidad del estudio. A partir del día 14 en adelante, los animales recibieron furosamida acompañada desde el día 42 de placebo, inhibidor ACE, AM-I o AM-II. El día 40 después de la cirugía, los animales se aleatorizaron y se segregaron 45 en los grupos respectivos. Durante el tratamiento los animales se pesaron dos veces a la semana y el día 224 después de la cirugía los animales se sacrificaron para analizar órganos.

Aleatorización y enmascaramiento

42 días después de la cirugía, todos los animales de infarto y de control se aleatorizaron en bloques y se segregaron en uno de cuatro grupos de infarto o uno de cuatro grupos de control. Por lo tanto, los animales recibieron 50 tratamiento de un modo enmascarado; la medicación tenía un código de color.

Determinaciones del peso

Durante el progreso de ambos estudios, se determinó el peso de los animales dos veces por semana, partiendo de la fecha de la cirugía (modelo de balanza de laboratorio CS2000. Ohaus Corporation, Pine Brook, NJ, Estados Unidos). Los resultados se calcularon de forma correspondiente al día después de la cirugía del animal respectivo.

Tabla 1: Peso de animales en g al final del estudio

	placebo	ramipril	AM-I	AM-II	simulación con placebo	simulación con ramipril	simulación con AM-I	simulación con AM-II
Número	11	24	7	25	4	5	4	5
Media	599,3	575,0	576,3	506,6	561,5	567,2	539,0	475,6
DT	36,97	39,13	39,92	53,21	44,46	34,66	76,46	78,12
SEM	11,15	7,988	15,09	10,64	22,23	15,50	38,23	34,94

Tabla 2: Peso de animales normalizado a la longitud de la tibia en g/cm de tibia al final del estudio

	placebo	ramipril	AM-I	AM-II	simulación con placebo	simulación con ramipril®	simulación con AM-I	simulación con AM-II
Número	11	24	7	25	4	5	4	5
Media	139,1	133,2	139,1	126,7	129,0	135,0	133,1	117,1
DT	8,128	9,045	14,21	12,12	6,559	6,080	19,35	18,01
SEM	2,451	1,846	5,370	2,425	3,280	2,719	9,673	8,054

5 **Tratamiento diurético**

Todos los grupos de los animales de infarto recibieron furosamida (Lasix® ampolla de 250 mg, Aventis Pharma GmbH, Fráncfort del Meno, Alemania) partiendo del día 14 durante la totalidad del estudio en una concentración de ~ 10 mg/100 ml en agua de bebida. Esto corresponde a una dosis inicial de 10 mg/kg/d en un peso de 300 g y una cantidad de agua de bebida de 35 ml/d.

10 Todos los animales sometidos a cirugía de simulación recibieron agua de bebida sin suplemento.

Medicación

Se administraron AM-I, AM-II, inhibidor ACE (Ramipril®) o sustancias de control a los animales a través de una sonda nasogástrica. Dependiendo del tiempo de la cirugía, se aplicó una sonda nasogástrica a los animales partiendo de la sexta semana después de la cirugía de infarto una vez al día, ajustando la cantidad de la sonda nasogástrica al peso (100 mg de AM-I/kg de peso corporal por día, 1 ml de solución contiene 40 mg de AM-I o AM-II o placebo, respectivamente).

Tabla 1: Protocolo de sonda gástrica. 1 ml de la solución contenía 40 mg de AM-I o AM-II o placebo, respectivamente.

Peso del animal (g)	Sonda nasogástrica (cantidad)	Peso del animal (g)	Sonda nasogástrica (cantidad)
180-219	0,5 ml	500-539	1,3 ml
220-259	0,6 ml	540-579	1,4 ml
260-299	0,7 ml	580-619	1,5 ml
300-339	0,8 ml	620-659	1,6 ml
340-379	0,9 ml	660-699	1,7 ml
380-419	1,0 ml	700-739	1,8 ml
420-459	1,1 ml	740-779	1,9 ml
460-499	1,2 ml	780-819	2,0 ml

20

Preparación de órganos

En la semana 32 después de la cirugía, los animales supervivientes se anestesiaron usando hidrato de cloral i.p. con 4 mg/kg de peso corporal (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Deisenhofen, Alemania). Siguiendo a la preparación del tejido graso marrón subescapular, se realizó una laparotomía y se extrajo sangre de la aorta abdominal en jeringuillas de 10 ml con flujo de EDTA (Roth, Karlsruhe, Alemania) y se añadió a tubos de 12 ml precongelados

25

(Sarstedt, Nümbrecht, Alemania). Se retiraron las partes siguientes completa o parcialmente: pulmón, corazón, hígado, riñones, glándulas renales, tejido graso inguinal, tejido graso del epidídimo, gastrocnemio y cerebro.

- 5 Para la preparación histológica se fijaron las partes del pulmón, riñón, gastrocnemio, EDL, sóleo, glándulas suprarrenales en solución de Zambroni (15 % de ácido picrínico saturado, 2 % de formaldehído) [119] y se embebieron en parafina. Las secciones de cada órgano se tiñeron con AZAN, PAS y Elastica según protocolos estándar. El pulmón se analizó con respecto a fibrosis, número de células calciformes de mucosa en el aparato respiratorio superior, el grado de inflamación alrededor del aparato respiratorio superior y la aparición de enfisema

Análisis estadístico

- 10 Todos los resultados se indicaron como valor medio \pm desviación típica. Para el análisis estadístico se realizó el ensayo de chi-cuadrado. Todos los cálculos se realizaron usando Graph Pad PRISM 4.0 y el programa estadístico SPSS 12.0.

Resultados

Histopatología de los pulmones

- 15 En todos los animales que pudieron estudiarse se halló una remodelación del pulmón más o menos intensa. Para el análisis se estudió la fibrosis, el número de células calciformes de mucosa en el aparato respiratorio superior, el grado de inflamación alrededor del aparato respiratorio superior y la aparición de un enfisema.

Tabla 1: número de fibrosis, células calciformes de mucosa, inflamación y enfisema contado en cirugía de infarto tratada con AM-I o AM-II, Ramipril® o placebo

fibrosis					
	ninguna	poca	media	fuerte	muy fuerte
Placebo de infarto (n = 11)	1	1	4	3	2
Ramipril® de infarto (n = 23)	12	5	4	2	-
AM-I de infarto (n = 7)	4	-	1	2	-
AM-II de infarto (n = 25)	12	3	4	6	-
células calciformes de mucosa					
	ninguna	poca	media	fuerte	muy fuerte
Placebo de infarto (n = 11)	9	-	2	-	-
Ramipril® de infarto (n = 23)	-	-	7	6	10
AM-I de infarto (n = 7)	5	-	2	-	-
AM-II de infarto (n = 25)	20	-	5	-	-
inflamación					
	ninguna	poca	media	fuerte	muy fuerte
Placebo de infarto (n = 11)	2	-	4	4	1
Ramipril® de infarto (n = 23)	-	1	2	2	18
AM-I de infarto (n = 7)	5	-	1	1	-
AM-II de infarto (n = 25)	12	6	5	2	-
enfisema					
	ninguno	poco	medio	fuerte	muy fuerte
Placebo de infarto (n = 11)	2	4	4	1	-
Ramipril® de infarto (n = 23)	8	3	6	4	2
AM-I de infarto (n = 7)	6	1	-	-	-
AM-II de infarto (n = 25)	16	3	4	2	-

Análisis estadístico de la histopatología de los pulmones

El análisis estadístico se realizó usando el ensayo de chi-cuadrado:

Fibrosis

General: X^2 : 20,18. $p = 0,063$.

5

Placebo frente a Ramipril: X^2 : 11,35; $p = 0,023$
 AM-I: X^2 : 6,22; $p = 0,183$
 AM-II: X^2 : 9,26; $p = 0,055$

10

Ramipril® frente a AM-I: X^2 : 3,16; $p = 0,366$, combinando fuerte y muy fuerte
 AM-II: X^2 : 2,42; $p = 0,489$, combinando fuerte y muy fuerte

AM-I frente a AM-II: X^2 : 0,98; $p = 0,803$, combinando fuerte y muy fuerte

15

Células caliciformes de mucosa

General: X^2 : 48,96. $p < 0,0001$

Placebo frente a Ramipril: X^2 : 26,89. $p < 0,0001$
 AM-I: X^2 : 0,26; $p = 0,605$, combinando media, fuerte y muy fuerte
 AM-II: X^2 : 0,02; $p = 0,899$, combinando media, fuerte y muy fuerte

20

Ramipril® frente a AM-I: X^2 : 21,30. $p < 0,0001$
 AM-II: X^2 : 36,31. $p < 0,0001$

25

AM-I frente a AM-II: X^2 : 0,23; $p = 0,628$, combinando media, fuerte y muy fuerte

Inflamación

General: X^2 : 60,31. $p < 0,0001$

30

Placebo frente a Ramipril: X^2 : 17,49. $p = 0,002$
 AM-I: X^2 : 5,26, $p = 0,260$, combinando ninguna y pequeña
 AM-II: X^2 : 11,16. $p = 0,025$

35

Ramipril® frente a AM-I: X^2 : 22,55. $p = 0,0002$
 AM-II: X^2 : 34,83. $p < 0,0001$

AM-I frente a AM-II: $X^2 = 2,57$. $p = 0,462$

Enfisema

General: X^2 : 18,22. $p = 0,109$

5 Placebo frente a Ramipril: X^2 : 4,23. $p = 0,375$
 AM-I: X^2 : 8,32. $p = 0,0398$, combinando fuerte y muy fuerte
 AM-II: X^2 : 6,96. $p = 0,073$, combinando fuerte y muy fuerte

10 Ramipril® frente a AM-I: X^2 : 6,64. $p = 0,156$
 AM-II: X^2 : 5,66. $p = 0,226$

AM-I frente a AM-II: $X^2 = 2,08$. $p = 0,556$

15 Al analizar el pulmón usando histopatología se demostró que el acetato de megestrol puede usarse para la protección pulmonar. Debido a que el número de animales tratados con AM-I es bajo en comparación con el número de animales tratados con AM-II, se enfocó este análisis en los animales tratados con AM-II. No obstante, debería indicarse que los resultados de los animales tratados con AM-I están en línea con los de los animales de AM-II. En 2 de 4 estudios histopatológicos, a saber, inflamación y células calciformes de mucosa, el tratamiento con AM, en particular con AM-II, fue significativamente mejor que el grupo de placebo y el grupo de Ramipril® (tratamiento estándar de ICC). Además, con respecto a fibrosis y a enfisema, el tratamiento con AM, en particular el tratamiento con AM-II, parece tener efectos positivos en comparación con el tratamiento estándar o el grupo placebo. Aunque no hay diferencias significativas, la tendencia última es muy coherente con los otros resultados. Todo esto lleva a asumir que el acetato de megestrol tiene un efecto potente sobre la protección pulmonar.

Peso húmedo del pulmón

25 En general, el peso húmedo promedio de los pulmones de los animales de placebo fue significativamente superior al peso húmedo promedio de los pulmones de animales tratados con Ramipril®, acetato de megestrol viejo o nuevo. Más concretamente, el peso húmedo promedio del pulmón de los animales de placebo ($n = 30$) fue significativamente superior al peso húmedo promedio del pulmón de animales de AM-II ($n = 24$; 4515 ± 317 mg y 2341 ± 189 mg, respectivamente; $p < 0,0001$). Así, el AM-II demostró un efecto potente de reducción del desarrollo de edema pulmonar. En línea con esto, el peso húmedo promedio del pulmón de animales de Ramipril® ($n = 28$; 3103 ± 281 mg) y de animales de AM-II ($n = 31$; 3504 ± 249 mg) fueron también superiores al peso húmedo promedio del pulmón de animales de AM-II. En resumen, el peso húmedo promedio del pulmón de animales de placebo fue superior al peso húmedo promedio del pulmón de animales de AM.

35 Un estudio con respecto a la cantidad de líquido en el pulmón mostró una tendencia similar. El peso promedio del líquido presente en el pulmón fue para animales tratados con Ramipril® ($n = 9$) y animales de placebo ($n = 5$) fue similar (2396 mg \pm 212 mg y 2475 mg \pm 471 mg, respectivamente) y en comparación con animales tratados con AM-I ($n = 6$) y AM-II ($n = 10$) superior (1683 mg \pm 113 mg y 1884 mg \pm 209 mg, respectivamente).

REIVINDICACIONES

1. Uso de una suspensión oral de acetato de megestrol para la producción de un medicamento para el tratamiento de asma bronquial, en el que la suspensión oral de acetato de megestrol comprende partículas de acetato de megestrol nanoparticuladas que tienen un tamaño de partícula promedio inferior a 2000 nm.
- 5 2. El uso según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el acetato de megestrol es para ser aplicado en una dosificación de entre 30 mg/d y 2000 mg/d.
3. El uso según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el acetato de megestrol es para ser aplicado en una dosificación de entre 100 mg/d y 1.600 mg/d.
- 10 4. El uso según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el acetato de megestrol es para ser aplicado en una dosificación de entre 300 mg/d y 800 mg/d.
5. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** el acetato de megestrol es para ser aplicado en una dosificación de entre 4 y 15 mg/kg/d.
- 15 6. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la suspensión oral de acetato de megestrol es para ser aplicada en combinación con fármacos usados en enfermedades pulmonares seleccionados de agonistas beta 2, anticolinérgicos, glucocorticoides, antibióticos, mucolíticos, agentes antileucotrienos, estabilizantes de mastocitos y metilxantinas.