

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 028**

51 Int. Cl.:

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 31/727 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.02.2003 E 03702776 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.12.2015 EP 1513502**

54 Título: **Terapia de combinación para trastornos respiratorios**

30 Prioridad:

18.02.2002 GB 0203830

18.02.2002 GB 0203773

17.05.2002 GB 0211413

18.10.2002 GB 0224328

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

30.03.2016

73 Titular/es:

OCKHAM BIOTECH LIMITED (100.0%)

Manor Farm, 98 Swanwick Lane

Swanwick, Hampshire SO31 7HA, GB

72 Inventor/es:

SHUTE, JANIS, KAY;

CARROLL, MARY PATRICIA ;

CONWAY, JOY y

HOCKEY, PETER, MOREY

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 565 028 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

Terapia de combinación para trastornos respiratorios

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al suministro de agentes terapéuticos a, y mediante, el pulmón y sus vías respiratorias.

10 Antecedentes de la invención

Los agentes terapéuticos a menudo se administran directamente al tracto respiratorio mediante métodos tales como inhalación, instilación y suministro intranasal. Esto significa que en trastornos respiratorios el agente terapéutico puede dirigirse directamente al sitio donde se necesita. La vía respiratoria a menudo se usa también para suministrar fármacos a sujetos con trastornos no respiratorios y a sujetos sanos. La vía respiratoria también puede usarse para administrar agentes no terapéuticos.

La administración de agentes mediante la vía respiratoria tiene la ventaja de que típicamente es rápida e indolora. El suministro respiratorio también tiene la ventaja de que puede conseguirse rápidamente un efecto terapéutico, mientras que el potencial de efectos adversos a menudo es más bajo que mediante otras vías de administración. Además, el sujeto a menudo puede suministrarse el agente por sí mismo mediante esta vía y puede darse dosis repetidas. Dichos medios de suministro a menudo son relativamente baratos.

Una ventaja adicional del suministro pulmonar de fármacos es que después de la circulación pulmonar, la mayoría de la sangre viaja a través del organismo completo antes de alcanzar el hígado. Los fármacos administrados por vía oral circulan mucho más rápidamente hasta el hígado. Esto significa que fármacos administrados mediante inhalación, por vía intranasal o por instilación tienen más oportunidad de alcanzar la totalidad del organismo antes de su descomposición en el hígado y por tanto pueden alcanzar una gama más amplia de dianas a una concentración eficaz.

El documento US 6.235.725 B1 se refiere a métodos y composiciones para la prevención de tolerancia a medicamentos.

35 Sumario de la invención

La presente invención se basa en el hallazgo de que glucosaminoglucanos pueden mejorar el suministro de un agente suministrado mediante vía inhalada, intranasal o instilada. El agente es un agente terapéutico. En particular, la invención es de uso cuando el agente se está administrando a un sujeto que padece una afección caracterizada por elevada viscosidad y/o hipersecreción de mucosidad, donde la enfermedad o trastorno se selecciona entre limitación crónica del flujo de aire (CAL), neumonía, sinusitis, congestión nasal, fibrosis quística, asma, bronquitis, traqueobronquitis, bronquiectasia, tuberculosis, infección fúngica, infección vírica o una infección del tracto respiratorio. Este efecto inesperado significa que es necesario menos agente, es decir, tiene que administrarse menos agente, para conseguir el mismo efecto en un sujeto dado y también que puede suministrarse de forma eficaz más agente al sitio diana usando, es decir, administrando, la misma cantidad de agente.

El mayor nivel de biodisponibilidad que se puede conseguir con la misma cantidad de agente administrada puede significar que afecciones o individuos previamente refractarios a tratamiento con un agente terapéutico particular administrado mediante inhalación, suministro intranasal o instilación, o que obtiene un beneficio mínimo de dicho tratamiento, ahora pueden ser tratables. También puede significar que tiene que usarse menos agente terapéutico para una terapia dada y por tanto se reduce el coste de la terapia.

El uso de heparina como glucosaminoglucano es especialmente preferido. El suministro mediante inhalación y/o por vía intranasal es especialmente preferido.

Por consiguiente invención proporciona un glucosaminoglucano seleccionado entre sulfatos de condroitina A a E, heparina, sulfato de heparina, heparán, sulfato de heparán y sulfato de queratán o una sal fisiológicamente aceptable de dicho glucosaminoglucano para uso en un método de tratamiento de un sujeto mamífero con un trastorno o enfermedad respiratoria que comprende niveles y/o viscosidad aumentados de mucosidad u otras secreciones pulmonares, donde la enfermedad o trastorno se selecciona entre limitación crónica del flujo de aire (CAL), neumonía, sinusitis, congestión nasal, fibrosis quística, asma, bronquitis, traqueobronquitis, bronquiectasia, tuberculosis, infección fúngica, infección vírica o una infección del tracto respiratorio, donde:

- el sujeto se está tratado con un agente terapéutico;
- el glucosaminoglucano o sal y el agente terapéutico se administran mediante inhalación, por vía intranasal y/o mediante instilación;
- el agente tiene que suministrarse al tracto respiratorio;

- dicho glucosaminoglucano o sal del mismo tiene un peso molecular promedio de 12 a 18 kd;
- la mucosidad o las otras secreciones pulmonares contienen ADN genómico extracelular que está comprometiendo la función pulmonar; y
- el glucosaminoglucano aumenta el suministro del agente terapéutico.

5 La invención proporciona adicionalmente un agente terapéutico para su uso en un método de tratamiento de un sujeto mamífero con un trastorno o enfermedad respiratoria que comprende niveles y/o viscosidad aumentados de mucosidad u otras secreciones pulmonares, donde la enfermedad o trastorno se selecciona entre limitación crónica del flujo de aire (CAL), neumonía, sinusitis, congestión nasal, fibrosis quística, asma, bronquitis, traqueobronquitis, bronquiectasia, tuberculosis, infección fúngica, infección vírica o una infección del tracto respiratorio, donde:

- al sujeto también se le administra un glucosaminoglucano seleccionado entre sulfatos de condroitina A a E, heparina, sulfato de heparina, heparán, sulfato de heparán y sulfato de queratán o una sal fisiológicamente aceptable de dicho glucosaminoglucano;
- 15 - el glucosaminoglucano o sal y el agente terapéutico se administran mediante inhalación, por vía intranasal y/o mediante instilación;
- el agente tiene que suministrarse al tracto respiratorio;
- dicho glucosaminoglucano o sal del mismo tiene un peso molecular promedio de 12 a 18 kd;
- la mucosidad o las otras secreciones pulmonares contienen ADN genómico extracelular que está
- 20 - comprometiendo la función pulmonar; y
- el glucosaminoglucano aumenta el suministro del agente terapéutico.

En otro caso, la invención proporciona adicionalmente el uso de un glucosaminoglucano seleccionado entre sulfatos de condroitina A a E, heparina, sulfato de heparina, heparán, sulfato de heparán y sulfato de queratán o una sal fisiológicamente aceptable de dicho glucosaminoglucano en la fabricación de un medicamento para tratar a un sujeto mamífero con un trastorno o enfermedad respiratoria que comprende niveles y/o viscosidad aumentados de mucosidad u otras secreciones pulmonares, donde la enfermedad o trastorno se selecciona entre limitación crónica del flujo de aire (CAL), neumonía, sinusitis, congestión nasal, fibrosis quística, asma, bronquitis, traqueobronquitis, bronquiectasia, tuberculosis, infección fúngica, infección vírica o una infección del tracto respiratorio, donde:

- 25 - el sujeto se está tratado con un agente terapéutico;
- el glucosaminoglucano o sal y el agente terapéutico tienen que administrarse mediante inhalación, por vía intranasal y/o mediante instilación;
- el agente tiene que suministrarse al tracto respiratorio;
- 35 - dicho glucosaminoglucano o sal del mismo tiene un peso molecular promedio de 12 a 18 kd;
- la mucosidad o las otras secreciones pulmonares contienen ADN genómico extracelular que está comprometiendo la función pulmonar; y
- el glucosaminoglucano aumenta el suministro del agente terapéutico.

40 La invención proporciona adicionalmente el uso de un agente terapéutico en la fabricación de un medicamento para tratar a un sujeto mamífero con un trastorno o enfermedad respiratoria que comprende niveles y/o viscosidad aumentados de mucosidad u otras secreciones pulmonares, donde la enfermedad o trastorno se selecciona entre limitación crónica del flujo de aire (CAL), neumonía, sinusitis, congestión nasal, fibrosis quística, asma, bronquitis, traqueobronquitis, bronquiectasia, tuberculosis, infección fúngica, infección vírica o una infección del tracto respiratorio, donde:

- 45 - al sujeto también se le administra un glucosaminoglucano seleccionado entre sulfatos de condroitina A a E, heparina, sulfato de heparina, heparán, sulfato de heparán y sulfato de queratán o una sal fisiológicamente aceptable de dicho glucosaminoglucano;
- 50 - el glucosaminoglucano o sal y el agente terapéutico tienen que administrarse mediante inhalación, por vía intranasal y/o mediante instilación;
- el agente tiene que suministrarse al tracto respiratorio;
- dicho glucosaminoglucano o sal del mismo tiene un peso molecular promedio de 12 a 18 kd;
- la mucosidad o las otras secreciones pulmonares contienen ADN genómico extracelular que está
- 55 - comprometiendo la función pulmonar; y
- el glucosaminoglucano aumenta el suministro del agente terapéutico.

La presente invención proporciona adicionalmente productos que comprenden un glucosaminoglucano seleccionado entre sulfatos de condroitina A a E, heparina, sulfato de heparina, heparán, sulfato de heparán y sulfato de queratán o una sal fisiológicamente aceptable de dicho glucosaminoglucano y un agente terapéutico para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de un sujeto humano con un trastorno o enfermedad respiratoria que comprende niveles y/o viscosidad aumentados de mucosidad u otras secreciones pulmonares, donde la enfermedad o trastorno se selecciona entre limitación crónica del flujo de aire (CAL), neumonía, sinusitis, congestión nasal, fibrosis quística, asma, bronquitis, traqueobronquitis, bronquiectasia, tuberculosis, infección fúngica, infección vírica o una infección del tracto respiratorio, donde:

- el glucosaminoglucano o sal y el agente terapéutico tienen que administrarse mediante inhalación, por vía intranasal y/o mediante instilación;
- dicho glucosaminoglucano o sal del mismo tiene un peso molecular promedio de 12 a 18 kd;
- el agente tiene que suministrarse al tracto respiratorio;
- 5 - la mucosidad o las otras secreciones pulmonares contienen ADN genómico extracelular que está comprometiendo la función pulmonar; y
- el glucosaminoglucano aumenta el suministro del agente terapéutico.

10 También se menciona un nebulizador u otro dispositivo de aerosol líquido, inhalador de polvo seco o inhalador de dosis medida que comprende una composición farmacéutica como se describe en este documento.

15 También se menciona el uso de un glucosaminoglucano, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para aumentar el suministro de un agente no terapéutico a, o mediante, el tracto respiratorio de un sujeto, donde el glucosaminoglucano o la sal fisiológicamente aceptable del mismo y el agente se administran al sujeto mediante inhalación, instilación y/o por vía intranasal.

Breve descripción de las figuras

20 **Figura 1: Efecto de agentes mucolíticos sobre esputo CAL/CF (n=3).** Como se describe en el Ejemplo 1, se homogeneizó esputo CAL (limitación crónica del flujo de aire) o CF (fibrosis quística) y se añadió mucolítico en una base del 10 % v/p. Se realizó mezcla usando una aguja de calibre 19. Se añadieron perlas fluorescentes modificadas con carboxilato a la muestra de esputo en una relación 1:1 (v/p). Después de agitar con vórtice, se añadieron 20 µl de muestra a cada pocillo superior de una micro-cámara de boyden. Los pocillos superiores e inferiores de la cámara se separaron por un filtro de policarbonato de 8 µm, y los pocillos inferiores contenían 25 µl de PBS. La cámara se centrifugó durante cinco minutos a 1000 rpm para retirar las burbujas de aire antes de la inoculación a 37 °C, 900 rpm, durante cuatro horas en oscuridad. Después de la incubación, se dismanteló la cámara y se midió la fluorescencia de la solución en los pocillos inferiores. Los resultados para PBS, heparina, DNasa y sulfato de dextrano (un control no glucosaminoglucano) para esputo CAL se muestran en el panel superior de la Figura 1. Los resultados de una mezcla de sulfatos de condroitina A y C para esputo CF se muestran en el panel inferior.

30 **Figura 2: Imágenes de microscopia de fuerza atómica (AFM) de ADN.** Como se describe en el Ejemplo 2, se trató ADN de timo de ternero (0,1 µg/ml) con heparina (0,1 µg/ml) y se realizó AFM en aire en condiciones ambientales usando un microscopio con sonda de barrido TopoMetrix TMX2000 (ThermoMicroscopes, Bicester, RU). El panel A muestra ADN no tratado y el panel B muestra ADN tratado con heparina.

35 **Figura 3: Imágenes de microscopia de fuerza atómica (AFM) de ADN.** Micrografías de fuerza atómica adicionales de ADN (100 µg/ml) se trataron con concentraciones inferiores de heparina. El panel A muestra los resultados de ADN no tratado; panel B para ADN tratado con 0,1 µg/ml de heparina; panel C para ADN tratado con 1 µg/ml de heparina, y panel D para ADN tratado con 10 µg/ml de heparina.

40 Descripción detallada de la invención

La presente invención se basa en el hallazgo de un glucosaminoglucano, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, puede potenciar el suministro de un agente a, o mediante, el tracto respiratorio. El glucosaminoglucano se selecciona entre sulfatos de condroitina A a E, heparina, sulfato de heparina, heparán, sulfato de heparán y sulfato de queratán o es una sal fisiológicamente aceptable de dicho glucosaminoglucano. El glucosaminoglucano o sal del mismo empleado tiene un peso molecular promedio de 12 a 18 kd. La actividad del agente por tanto se potencia. La cantidad de agente suministrada al sitio diana por lo tanto es mayor por unidad de agente administrado. Puede observarse un efecto sinérgico. El agente es un agente terapéutico.

50 El glucosaminoglucano o sal y el agente pueden administrarse en la misma composición o composiciones diferentes y al mismo tiempo, de forma simultánea o secuencial.

Sinergia de glucosaminoglucano con agentes terapéuticos

55 Inesperadamente, los glucosaminoglucanos son capaces de aumentar el suministro de un agente terapéutico. Es decir, que la misma cantidad molar de agente administrado provoca una mayor concentración del agente que se está suministrando al sitio diana cuando también se administra un glucosaminoglucano. De hecho, la biodisponibilidad del agente en las células diana en el pulmón y/o sus vías respiratorias está aumentada. Los glucosaminoglucanos también pueden facilitar el suministro por vía intranasal mediante las membranas nasales. Se cree que el glucosaminoglucano actúa reduciendo la función de barrera del esputo, y otras secreciones del pulmón y sus vías respiratorias, y por tanto permite que el agente alcance las células diana en la vía área más fácilmente. El glucosaminoglucano se selecciona entre sulfatos de condroitina A a E, heparina, sulfato de heparina, heparán, sulfato de heparán y sulfato de queratán o es una sal fisiológicamente aceptable de dicho glucosaminoglucano. El glucosaminoglucano o sal del mismo empleado tiene un peso molecular promedio de 12 a 18 kd.

65

La cantidad de agente, y en particular fármaco terapéutico, que pasa a través de la mucosidad, o en las células diana, puede elevarse en una, dos, tres, diez, veinte o más veces mediante la adición del glucosaminoglucano. El aumento de la cantidad del fármaco que alcanza las células diana, o en la mucosidad junto al sitio diana, puede ser típicamente del 5 % al 500 %, preferiblemente del 50 al 250 %, y aún más preferiblemente del 50 al 100 %.

La diana para suministro del fármaco puede ser cualquier parte del tracto respiratorio incluyendo las membranas mucosas nasales. El agente puede administrarse mediante inhalación, instilación y/o por vía intranasal y por tanto puede abordarse cualquier parte del tracto respiratorio a la que estos agentes proporcionan acceso. En algunas realizaciones de la invención, las células diana pueden estar presentes en otras partes del organismo y el agente pasa mediante el tracto respiratorio o membranas mucosas nasales a la sangre y después a las células diana. En dichas realizaciones, cualquiera de los niveles de aumento o la cantidad de agente disponible, o presente, especiados en este documento pueden observarse en el torrente sanguíneo y/o en, o en las cercanías de, las células diana. En algunas realizaciones, el objetivo puede ser suministrar el agente al organismo completo o a un órgano específico, tal como por ejemplo el cerebro.

La presencia del glucosaminoglucano puede aumentar de forma eficaz la biodisponibilidad del agente en más de una vez, dos veces, tres veces, cinco veces, diez veces, veinte veces o más. Típicamente, la presencia del glucosaminoglucano puede reducir de forma eficaz la cantidad molar, o cantidad en peso, del agente, necesaria para conseguir un efecto dado. La reducción puede ser, por ejemplo, la mitad, una cuarta parte, una décima parte, o más. Puede reducirla en un 50 a un 500 %, preferiblemente de un 75 a un 250 %, más preferiblemente de un 100 a un 125 %. Por tanto, la cantidad de agente que tiene que administrarse para conseguir el mismo efecto medible puede disminuirse, por ejemplo, en cualquiera de estos factores o en más del 10 %, preferiblemente más del 20 %, más preferiblemente más del 40 %, incluso más preferiblemente en más del 100 %. La cantidad necesaria para conseguir el efecto puede reducirse en un factor de uno, dos, tres, cinco, cincuenta, cien o más veces.

La cantidad de glucosaminoglucano añadida típicamente será suficiente para causar un efecto sinérgico para aumentar la biodisponibilidad del agente. Por tanto, la cantidad de glucosaminoglucano usada típicamente puede ser la cantidad necesaria para reducir la cantidad de agente que tiene que administrarse para conseguir un efecto dado. La reducción puede ser en cualquiera de los factores analizados en este documento. En particular, el efecto medido puede ser un efecto terapéutico.

La relación del agente a glucosaminoglucano en peso, o como alternativa en unidades, puede ser, por ejemplo, de 1:50.000 a 1000:1, preferiblemente de 1:10.000 a 100:1, más preferiblemente de 1:5.000 a 50:1, aún más preferiblemente de 1:1.000 a 25:1. La relación puede ser, por ejemplo, de 1:500 a 1:20, preferiblemente puede ser de 1:150 a 1:5, más preferiblemente puede ser de 1:50 a 1:2 e incluso más preferiblemente puede ser de 1:10 a 1:1. Las dos pueden estar, por ejemplo, en cantidades iguales o el agente puede estar presente en un exceso de factor dos, factor cinco, factor diez o mayor o como alternativa el glucosaminoglucano puede estar presente en exceso similar.

Para un agente particular, se conocerán métodos para evaluar su eficacia y el efecto que tiene sobre un sujeto. Dichos métodos pueden emplearse en la producción y evaluación de los medicamentos de la invención. Dichos métodos pueden usarse para determinar la reducción en la cantidad de agente que puede administrarse, aunque consiguiendo aún el mismo efecto, cuando se emplea un glucosaminoglucano.

La elevación en la biodisponibilidad que se puede conseguir usando la invención puede evaluarse midiendo uno o más de los efectos de un agente dado. Estos resultados pueden usarse para decidir sobre la reducción necesaria en la dosis de agente a administrarse y/o el aumento en la tasa de suministro que se puede conseguir. Dichos métodos pueden usarse para decidir sobre la relación de agente a glucosaminoglucano y las cantidades de cada uno que estarán presentes en los medicamentos o composiciones de la invención. También pueden usarse varios métodos *in vitro* para evaluar esto, incluyendo el método de barrera analizado en este documento. Pueden usarse diversos compuestos marcados para medir el aumento en el suministro del agente observado, por ejemplo, puede emplearse una versión marcada de un agente terapéutico, tal como una versión marcada de forma fluorescente o radiactiva.

El aumento en el suministro del agente que se puede conseguir puede medirse en términos de la concentración del agente que alcanza, o en, el sitio diana o a través de la medición de un efecto dado del agente. Puede medirse cualquier efecto de un agente particular y en particular cualquier efecto cuya magnitud esté en relación a la cantidad de agente que alcanza el sitio diana. En algunos casos, el tamaño del efecto medido puede ser proporcional a la cantidad de agente que alcanza el sitio diana. En otros casos, el efecto medido puede ser uno cualitativo, en lugar de uno cuantitativo y la cantidad de agente necesaria para generarlo en presencia o ausencia de un glucosaminoglucano puede medirse y preferiblemente titularse. Pueden generarse curvas patrón del efecto conseguido frente a la cantidad de agente administrada en presencia o ausencia de una concentración específica de glucosaminoglucano. En una realización preferida, la evaluación realizada implicará determinar si se consigue un efecto que será de beneficio en el tratamiento del sujeto. En particular, un efecto equivalente al conseguido cuando se administra la dosis recomendada de un agente en ausencia de un glucosaminoglucano será la diana.

El efecto puede ser uno fisiológico o farmacológico. El efecto puede estar en cualquiera de los parámetros descritos en este documento. El efecto medido puede ser una mejora en la afección de un paciente, tal como una reducción en uno o más síntomas de un trastorno que se están padeciendo, incluyendo aquellos de cualquiera de los trastornos mencionados en este documento.

5 Puede evaluarse cualquiera de los parámetros mencionados en este documento. En particular, pueden evaluarse parámetros asociados con la función pulmonar, tal como FEV₁. Puede evaluarse la viscosidad de la mucosidad. FEV₁ se define como el volumen forzado máximo que puede espirarse en un segundo empezando desde una inspiración máxima (European Resp. Journal, 1993; 6: Supl. 16 y Coates, Lung Function: Assessment and Applications In Medicine, 4ª Edición, Oxford, Blackwell, 1969). Puede medirse por técnicas convencionales bien conocidas en la técnica, es decir, por espirometría.

15 La viscosidad de la mucosidad puede determinarse por cualquiera de varios métodos diferentes conocidos en la técnica, incluyendo un ensayo de compactación de esputo (véase, por ejemplo, el documento WO 94/10567), ensayos usando un péndulo de torsión (Janmey, J. Biochem. Biophys. Methods 22:41-53 1991) u otras metodologías reológicas adecuadas.

20 FVC y en particular la relación de FEV₁/FVC también puede evaluarse. FVC (capacidad vital forzada) corresponde al volumen máximo de aire exhalado de forma forzada desde el punto de inhalación máxima y puede medirse usando espirometría convencional.

En otras realizaciones, puede medirse la presencia de respuesta inmunitaria, donde el agente administrado es un inmunógeno. En casos en los que el agente es un gen terapéutico, puede medirse la eficacia de transformación. Puede medirse la eficacia de expresión génica, a nivel de ARN y/o proteína.

25 *Agentes terapéuticos*

El agente terapéutico para su uso en la invención puede ser cualquier agente terapéutico adecuado para suministro mediante inhalación, por vía intranasal o mediante instilación ya que la invención implica dichas vías de suministro. En particular, el agente puede ser uno adecuado para suministro por inhalación y/o por vía intranasal.

35 El agente terapéutico será un agente que es adecuado para tratar inflamación crónica del flujo de aire (CAL), neumonía, sinusitis, congestión nasal, fibrosis quística, asma, bronquitis, traqueobronquitis, bronquiectasia, tuberculosis, infección fúngica, infección vírica o una infección del tracto respiratorio. El agente puede estar administrándose de forma profiláctica para prevenir una enfermedad. El agente puede ser uno diseñado para reducir, eliminar o prevenir el empeoramiento de uno de los síntomas del trastorno. Puede ser uno diseñado para prevenir el desarrollo de dicho síntoma.

40 El agente terapéutico puede ser, como ejemplo, un broncodilatador, esteroide, agente anti-microbiológico, agente antivírico, descongestivo, o vector de terapia génica. Ejemplos de posibles broncodilatadores incluyen salbutamol, salmeterol, bromuro de ipratropio, sulfato de terbutalina, eformoterol y xanoato. Esteroides preferidos incluyen dipropionato de beclometasona (BDP), budesonida, y fluticasona. Agentes anti-microbianos preferidos incluyen antibióticos (por ejemplo, colistina), antivíricos (tales como ralenza) y antirretrovíricos (tales como el grupo de fármacos HAART-terapia antirretrovírica altamente activa), o antifúngicos (por ejemplo, fluconazol e itraconazol).

45 El agente antivírico puede ser uno eficaz contra un virus con un genoma bicatenario o monocatenario, tal como un virus ADN o ARN. Puede ser un agente antivírico eficaz contra cualquier virus patogénico, pero en particular contra uno que afecte al tracto respiratorio, o que al menos tenga parte de su ciclo vital en el tracto respiratorio. Puede ser un fármaco antirretrovírico y en particular uno contra VIH (virus de la inmunodeficiencia humana). El agente puede ser uno contra el virus sincitial respiratorio (RSV) tal como, por ejemplo, ribavirina. El agente antivírico puede ser uno contra un virus de la influenza o un rinovirus.

55 En el caso de un agente antibacteriano, el agente puede ser uno contra cualquier bacteria patogénica y en particular aquellas que afectan al tracto respiratorio. Ejemplos de bacterias contra las que el agente puede ser eficaz incluyen aquellas responsables de neumonía, tales como *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae* o *Chlamydia psittaci*. El agente puede ser uno eficaz contra *Bordetella pertussis*, *Pseudomonas aeruginosa* o *Haemophilus influenzae*. Puede ser un agente eficaz contra *Moraxella catarrhalis*. El agente puede ser activo contra más de una bacteria. Por ejemplo, puede ser activo contra dos o más de cualquiera de las bacterias mencionadas en este documento.

60 Los vectores de suministro génico para los cuales puede usarse la invención para facilitar el suministro incluyen vectores de suministro génico vírico y, por ejemplo, suministro génico por adenovirus o virus adeno-asociado. Los vectores pueden incluir genes terapéuticos para cualquiera de las afecciones mencionadas en este documento tales como, por ejemplo, el gen CFTR o el gen de α_1 -antitripsina. Los métodos de la invención pueden usarse para aumentar la eficacia de otros métodos de suministro. Estos incluyen sistemas de suministro basados en liposoma, ADN desnudo, complejos policatiónicos y péptido.

En casos en que el agente es un liposoma puede comprender, por ejemplo, un lípido catiónico tal como DOTAP (metilsulfato de N-1-(2,3-dioleoiloxil)propil)-N,N,N-trimetilamonio) o DOTMA (cloruro de N-(1-(2,3-dioleoiloxil)propil N,N,N-trimetilamonio). El liposoma también puede comprender un lípido neutro, tal como, DOPE (dioleoilfosfatidiletanolamina). En algunas realizaciones de la invención, el agente puede ser un complejo de liposoma/polición/ácido nucleico. Dichos complejos pueden incluir policiones tales como polilisina.

El agente puede ser un ácido nucleico asociado con un péptido para facilitar su suministro o empaquetado. Por ejemplo, el agente puede comprender la secuencia tetra-peptídica serina-prolina-lisina-lisina, o repeticiones de la misma, para facilitar la condensación del ácido nucleico. El agente puede comprender la secuencia peptídica tirosina-lisina-alanina-(lisina)₃-triptófano-lisina para facilitar la condensación del ácido nucleico. El agente puede comprender un complejo de ácido nucleico-péptido asociado con una molécula que provoca unión específica, y preferiblemente entrada, en un tipo celular particular. Por ejemplo, el complejo puede conjugarse con un ligando para un receptor y en particular uno encontrado en un tipo celular en el tracto respiratorio.

El agente terapéutico puede ser un modificador de canal de iones tal como, por ejemplo, amilorida, UTP, ATP. Otros agentes secundarios posibles administrados como agente terapéutico incluyen mucolíticos, hormonas, tensioactivos, proteínas y péptidos para suministro sistémico, antianginoso, vasopresina, analgésico, o terapia de remplazo de nicotina. En algunas realizaciones de la invención, el agente terapéutico es, o comprenderá, un broncodilatador, preferiblemente una agonista β_2 , tal como salmeterol y formoterol o un antagonista M_1 y/o M_3 , tal como revatropato y bromuro de triotropio. El broncodilatador puede ser cualquiera de los usados para tratar el asma o trastorno crónico de limitación del flujo de aire (CAL).

En algunas realizaciones de la invención, el agente terapéutico es un broncodilatador, preferiblemente un agonista β_2 , tal como salmeterol y formoterol, o un antagonista M_1 y M_3 , tal como revatropato y bromuro de triotropio. El broncodilatador puede ser cualquiera de los usados para tratar el asma o trastorno crónico de limitación del flujo de aire. En realizaciones adicionales de la invención, el agente terapéutico puede ser un antiinflamatorio, preferiblemente un antagonista LTD₄, un antagonista LTB₄, tal como LY 293111, SC-53228, CP-105.696, SB 201146 y BIL284, un inhibidor de 5'-lipooxigenasa, tal como zileutón, un inhibidor de citoquinas, tal como un inhibidor de interleuquina 8 o un antagonista MCP-1, un inhibidor de TNF α , tal como un anticuerpo monoclonal contra TNF, un receptor soluble de TNF y un inhibidor de TNF convertasa, un antioxidante, tal como N-acetilcisteína, un análogo estable de glutatión y una nitrona, un inhibidor prostanoide, tal como un inhibidor de COX-2, un antagonista de tromboxano y un antagonista del receptor de isoprostano, teofilina, un inhibidor de fosfodiesterasa-4, tal como SB 207499, CP 80633 y CDP 840, un inhibidor de NF-kB, un inhibidor de molécula de adhesión, tal como un anticuerpo monoclonal contra CD18, ICAM-1 y E-selectina, interleuquina 10, un inhibidor de MAP quinasa p38, tal como SB 203580, SB 220025 y RWJ 67657, colchicina o un agonista selectivo de EP₂, tal como misoprostol y butaprost.

En realizaciones adicionales más de la invención, el agente terapéutico es un inhibidor de proteasa, preferiblemente un inhibidor de elastasa de neutrófilos, tal como ICI 200355, ONO-5046, MR-889 y L 658.758, un inhibidor de captosina, tal como suramina, un inhibidor de metaloproteínasa de matriz, tal como batimastat y marimastat, un α_1 -antitripsina, un inhibidor de proteasa sérica (serpina), tal como elafina o un inhibidor de leucoproteasa de secreción (SLPI). En realizaciones adicionales de la invención, el agente terapéutico es un mucorregulador, preferiblemente un agonista de taquiquinina, tal como CP-99.994 y SR 140333, un inhibidor de la liberación de neuropéptido sensorial, tal como BW443 y levcromakalim, un inhibidor de ciclooxigenasa, tal como indometacina, un supresor del gen de mucina (MUC), tal como corticosteroide, un agente mucolítico o eritromicina.

En otras realizaciones de la invención, el agente terapéutico es un antibiótico, preferiblemente un antibiótico macrólido, tal como eritromicina, claritromicina o roxitromicina. En realizaciones adicionales de la invención, el agente terapéutico es un agente antifúngico, preferiblemente anfotericina B o un azol, tal como clotrimazol, quetoconazol, miconazol, fluconazol o itraconazol. En otras realizaciones de la invención, el agente terapéutico es un medicamento para dejar de fumar, preferiblemente zyban.

El agente puede ser un inmunógeno diseñado para producir una respuesta inmunitaria terapéutica, por ejemplo, el agente terapéutico puede ser una vacuna contra un patógeno incluyendo cualquiera de los mencionados en este documento. El agente puede, por ejemplo, comprender una proteína, carbohidrato, y/o ácido nucleico. El agente puede comprender una molécula orgánica pequeña. El agente puede ser un agonista y/o un antagonista y en particular puede ser un agonista, antagonista o modulador de una molécula que desempeña un papel en cualquiera de las afecciones mencionadas en ese documento. El efecto agonista o antagonista del agente puede ser responsable del efecto terapéutico del agente. El agente puede ser una enzima. En algunas realizaciones, el agente puede ser un pro-fármaco que se activa después de administración.

En casos en que el agente terapéutico es un polipéptido, puede ser uno que se ha modificado químicamente para alterar sus propiedades tales como, por ejemplo, su semi-vida biológica. Para conseguir esto, pueden introducirse modificaciones covalentes haciendo reaccionar restos de aminoácido diana del polipéptido nativo o variante con un agente orgánico de derivatización que es capaz de reaccionar con cadenas laterales seleccionadas de aminoácido o restos N o C terminales. Los agentes adecuados de derivatización y métodos son bien conocidos en la técnica.

5 Restos que pueden derivatizarse en particular incluyen restos cisteinilo (más habitualmente por reacción con α -haloacetatos), restos histidilo (por reacción con dietilpirocarbonato a pH 5,5-7,0), restos lisinilo y amino terminales (por reacción con anhídridos de ácidos succínico u otros ácidos carboxílicos), restos arginilo (por reacción con reactivos tales como fenilgloxal, 2,3-butanodiona, 1,2-ciclohexanodiona, y ninhidrina). Los grupos laterales carboxilo
10 (aspartilo o glutamilo) pueden modificarse selectivamente por reacción con carbodiimidas o pueden convertirse en restos asparaginilo y glutaminilo por reacción con iones amonio. La unión covalente de agentes tales como polietilenglicol (PEG) o albúmina sérica humana a los agentes terapéuticos puede reducir su inmunogenicidad y/o toxicidad de la variante y/o prolongar su semi-vida y por tanto puede usarse en la invención. En algunas realizaciones de la invención, el agente terapéutico puede conjugarse directamente al glucosaminoglucano o unirse a través de una molécula intermedia. Puede recubrirse con una composición que comprende la heparina.

15 En algunas realizaciones de la invención, puede usarse más de un agente terapéutico. Por ejemplo, puede usarse un glucosaminoglucano para facilitar el suministro de dos, tres, cuatro o más agentes al mismo sujeto. Estos pueden estar presentes en la misma o en diferentes composiciones y pueden administrarse al mismo tiempo, en secuencia o por separado.

20 El sitio diana en el que el agente terapéutico tiene que actuar es preferiblemente un tipo celular en el tracto respiratorio. Sin embargo, puede ser cualquiera, o todos, los tipos celulares del organismo. El agente terapéutico puede suministrarse desde el pulmón a otros sitios mediante el sistema sanguíneo.

20 *Glucosaminoglucanos*

25 Los medicamentos y métodos de la invención emplean glucosaminoglucanos. Los glucosaminoglucanos son heteropolisacáridos lineales que poseen secuencias repetidas de disacárido características que están típicamente altamente N y O sulfatadas en D glucosamina, galactosamina y restos de ácido urónico. Estos restos de sulfato introducen un alto grado de carga negativa a lo largo de la cadena polimérica de glucosaminoglucano y aumentan la heterogeneidad de estas macromoléculas.

30 El glucosaminoglucano se selecciona entre sulfatos de condroitina A a E, heparina, sulfato de heparina, heparán, sulfato de heparán y sulfato de queratán o una sal fisiológicamente aceptable de dicho glucosaminoglucano. El glucosaminoglucano o sal del mismo tiene un peso molecular promedio de 12 a 18 kd. El glucosaminoglucano estará en una forma adecuada para administración mediante inhalación, por vía intranasal o mediante instilación ya que los medicamentos de la invención se suministrarán mediante dichas vías. Preferiblemente, el glucosaminoglucano empleado en la invención será cualquiera de sulfatos de condroitina A a E, heparina, sulfato de heparina, heparán,
35 sulfato de heparán, sulfato de queratán o una mezcla o dos cualesquiera de los mismos. El sulfato de condroitina B se menciona a veces como sulfato de dermatán. En una realización más preferida de la invención el glucosaminoglucano será cualquiera de sulfatos de condroitina A, C, D o E, heparina, sulfato de heparina, heparán, sulfato de heparán, sulfato de queratán, o una mezcla de dos cualesquiera de los mismos. En una realización particularmente preferida, el glucosaminoglucano será sulfato de condroitina A, sulfato de condroitina C, heparina,
40 sulfato de heparina, heparán, sulfato de heparán, o una mezcla de dos cualesquiera de los mismos. Más preferiblemente, el glucosaminoglucano será sulfato de condroitina A, sulfato de condroitina C, heparina, o una mezcla de dos cualesquiera de los mismos. En una realización incluso más preferida de la invención el glucosaminoglucano será heparina. En algunas realizaciones de la invención el glucosaminoglucano empleado será una mezcla de más de dos glucosaminoglucanos de uno de los grupos mencionados anteriormente, tal como una
45 mezcla de tres, cuatro o cinco de los glucosaminoglucanos.

50 En realizaciones de la invención donde se emplea una mezcla de dos glucosaminoglucanos, los dos pueden estar presentes, por ejemplo, en la relación 1:1, 1:2, 1:4, 1:10 o 1:100. La relación puede ser 90:10, 80:20, 70:30, o 60:40. Puede emplearse cualquier relación adecuada y cualquier glucosaminoglucano puede estar en la concentración más alta. La relación puede ser igual que la relación en que los dos están aislados cuando se recuperan de un tejido común usando técnicas convencionales. En una realización preferida de la invención, se empleará una mezcla de condroitinas A y C y en particular a una relación de 80:20, preferiblemente 75:25 e incluso más preferiblemente 70:30 estando el sulfato de condroitina A presente a un nivel mayor.

55 Típicamente, el glucosaminoglucano no se habrá sometido a fragmentación para reducir su peso molecular. Habitualmente, el glucosaminoglucano no se habrá sometido a despolimerización, tal como por medios químicos o enzimáticos, para reducir su peso molecular. La cantidad promedio de unidades de sacárido en las cadenas de polisacárido del glucosaminoglucano puede ser, por ejemplo, de 18 a 100, preferiblemente de 30 a 80, más preferiblemente de 40 a 60 y aún más preferiblemente de 5 a 60 unidades.

60 El glucosaminoglucano puede ser cualquier glucosaminoglucano disponible en el mercado adecuado y puede ser, por ejemplo, un glucosaminoglucano no fraccionado. El glucosaminoglucano típicamente se habrá aislado de una fuente natural tal como de un animal. En algunos casos, el glucosaminoglucano puede haberse sintetizado en lugar de ser una molécula de origen natural.

65

En algunos casos, el glucosaminoglucano puede haberse aislado de un animal, y en particular de tejidos animales tales como los de cerdos o ganado vacuno. El glucosaminoglucano puede haberse obtenido de tejidos tales como el pulmón, hígado, o intestino de un animal y en articular de pulmón de vacuno o mucosa intestinal de cerdo. El glucosaminoglucano puede haberse obtenido de la piel de dicho organismo.

En algunas realizaciones, el glucosaminoglucano puede haberse aislado de un pez cartilaginoso u otro organismo de agua salada o dulce. En algunos casos, el glucosaminoglucano puede haberse aislado de un tiburón o calamar y en particular del cartílago de dicho organismo. El glucosaminoglucano puede haberse aislado de un esturión y en particular de la notocorda de esturión.

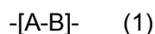
Los glucosaminoglucanos y sales de glucosaminoglucano adecuados para uso en la presente invención tendrán un peso molecular promedio de 12 a 18 kd. En particular, el glucosaminoglucano o sal puede tener un peso molecular promedio de 14 a 18 kd, preferiblemente de 15 a 17 kd y más preferiblemente de 16 a 17 kd. En algunas realizaciones todas, o sustancialmente todas, las moléculas del glucosaminoglucano o moléculas de sal de glucosaminoglucano tendrán un peso molecular que está dentro de los intervalos especificados anteriormente. Por tanto, del 50 al 100 %, preferiblemente del 75 al 100 %, y más preferiblemente del 90 al 100 %, aún más preferiblemente del 95 al 100 % de las moléculas pueden tener dicho peso molecular. En algunos casos, al menos el 95 %, preferiblemente el 97,5 %, más preferiblemente el 99 %, aún más preferiblemente el 99,5 % e incluso más preferiblemente el 99,9 % puede tener un peso molecular que está dentro del intervalo. El glucosaminoglucano o sal puede estar presente en un intervalo de tamaños de peso molecular y típicamente el tamaño de peso molecular que existe más habitualmente estará dentro de uno de los intervalos de peso molecular especificados anteriormente.

En el caso de heparina, la heparina puede haberse sometido a O-desulfatación tal como al menos en las posiciones 2-O y 3-O. Pueden hacerse las mismas modificaciones o equivalentes a otros glucosaminoglucanos.

El glucosaminoglucano puede haberse sometido a acetilación, desacetilación, oxidación y/o descarboxilación tal como, por ejemplo, oxidación con peryodato. Pueden usarse heparinoides en la invención.

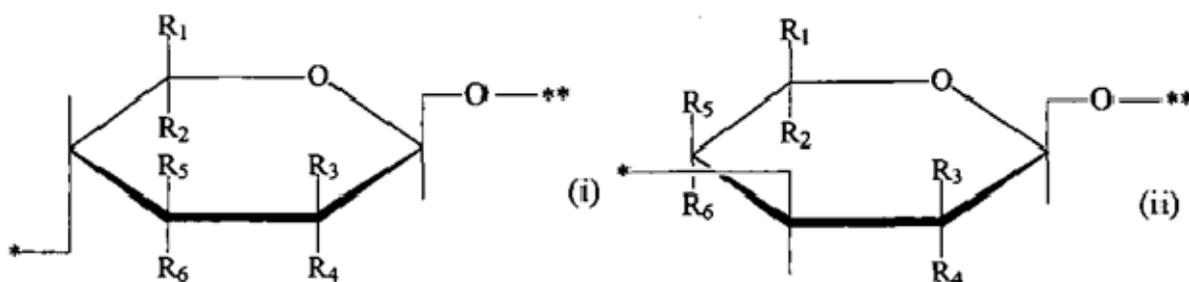
El glucosaminoglucano empleado se selecciona entre sulfatos de condroitina A a E, heparina, sulfato de heparina, heparán, sulfato de heparán y sulfato de queratina o es una sal fisiológica de dicho glucosaminoglucano, donde el glucosaminoglucano o sal tiene un peso molecular promedio de 12 a 18 kd.

Típicamente, el compuesto activo usado en la presente invención comprende un glucosaminoglucano o una sal fisiológicamente aceptable del mismo que comprende unidades de disacárido repetidas de fórmula general (1)



en la que:

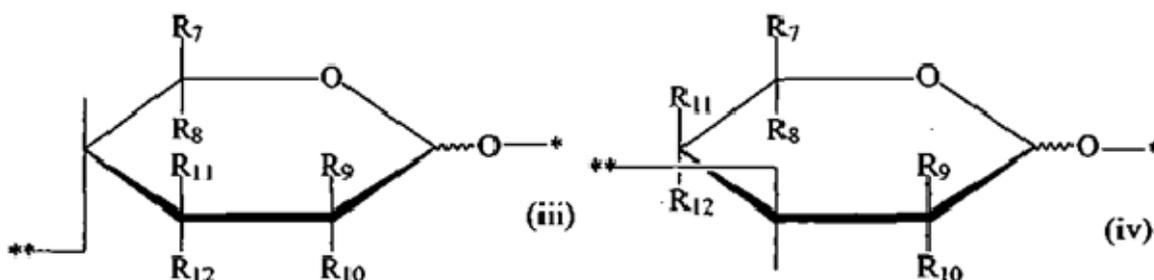
cada A es igual o diferente y representa un resto de fórmula (i) o (ii)



en la que:

- uno de R₁ y R₂ es hidrógeno, y el otro es -CO₂H, -SO₃H o -CH₂OR donde R es hidrógeno o -SO₃H;
- uno de R₃ y R₄ es hidrógeno, y el otro es -OR donde R es hidrógeno o -SO₃H;
- uno de R₅ y R₆ es hidrógeno, y el otro es -OH;
- * representa un enlace directo a un átomo de hidrógeno adyacente o resto B; y
- ** representa un enlace directo a un resto B adyacente;

cada B es igual o diferente y representa un resto de fórmula (iii) o (iv);



en la que:

- 5 - uno de R_7 y R_8 es hidrógeno, y el otro es $-\text{CH}_2\text{OH}$ o $\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{H}$;
 - uno de R_9 y R_{10} es hidrógeno, y el otro es $-\text{NHAc}$, $-\text{NH}_2$ o $-\text{NHSO}_3\text{H}$;
 - uno de R_{11} y R_{12} es hidrógeno, y el otro es $-\text{OH}$ u OSO_3H ;
 - * representa un enlace directo a un átomo de hidrógeno o un resto A adyacente;
 - ** representa un enlace directo a un resto A adyacente; e
 10 - indica un enlace en cualquier orientación estereoquímica;

o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

15 Las fórmulas de este documento adoptan la práctica convencional en la representación de azúcares. De acuerdo con esta práctica, las fórmulas incluyen líneas verticales a través de cada uno de los átomos de carbono cíclicos. Esto no significa, por supuesto, que los grupos metilo estén unidos en cada posición, o que los grupos metilo no estén presentes como parte del enlace entre restos cíclicos adyacentes.

20 Preferiblemente, cada resto A en el glucosaminoglucano de fórmula general (1) es el mismo. Preferiblemente, cada resto B en el glucosaminoglucano de fórmula general (1) es el mismo.

Preferiblemente, cada resto A en el glucosaminoglucano de fórmula general (1) es un resto de fórmula general (i).

25 Típicamente, uno de R_1 y R_2 es hidrógeno, y el otro representa $-\text{CO}_2\text{H}$ o $-\text{CH}_2\text{OR}$, donde R es hidrógeno o SO_3H . Preferiblemente, uno de R_1 y R_2 es hidrógeno y el otro representa $-\text{CO}_2\text{H}$.

Típicamente, R_3 es hidrógeno y R_4 es $-\text{OR}$, donde R representa hidrógeno o $-\text{SO}_3\text{H}$.

30 Típicamente R_5 es $-\text{OH}$ y R_6 es hidrógeno.

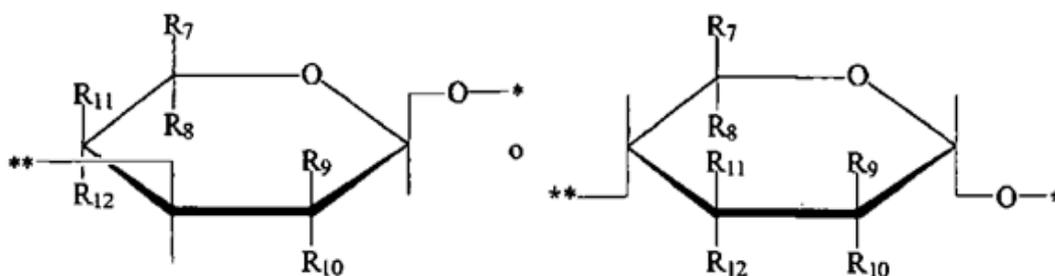
Típicamente cada A es igual o diferente y representa un resto de fórmula (i).

Típicamente R_7 es $-\text{CH}_2\text{OH}$ o $-\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{H}$ y R_8 es hidrógeno.

35 Típicamente R_9 es hidrógeno y R_{10} es $-\text{NHAc}$, $-\text{NH}_2$ o $-\text{NHSO}_3\text{H}$.

Típicamente R_{11} es $-\text{OSO}_3\text{H}$ o $-\text{OH}$ y R_{12} es hidrógeno.

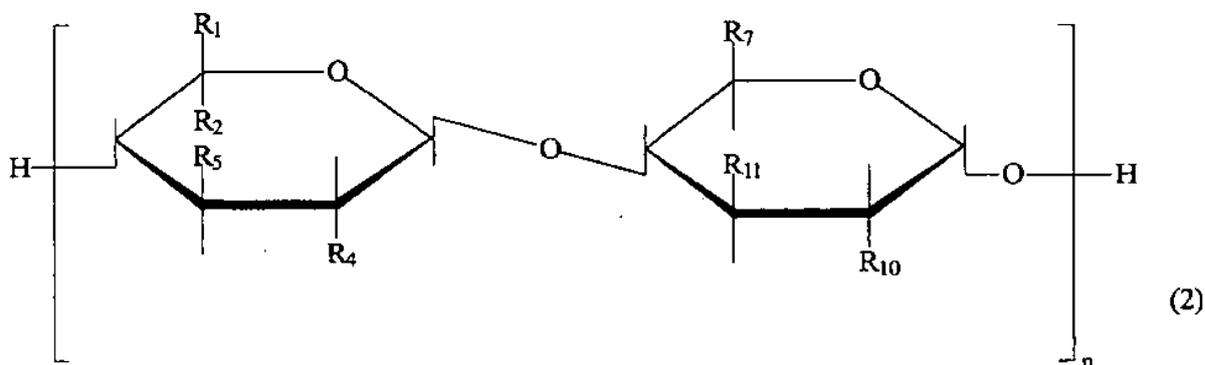
40 Típicamente cada B es igual o diferente y representa



donde R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} * y ** son como se han descrito anteriormente.

45 Preferiblemente R_1 no es hidrógeno en un resto A que está adyacente a un resto (iv) en que R_{12} es hidrógeno.

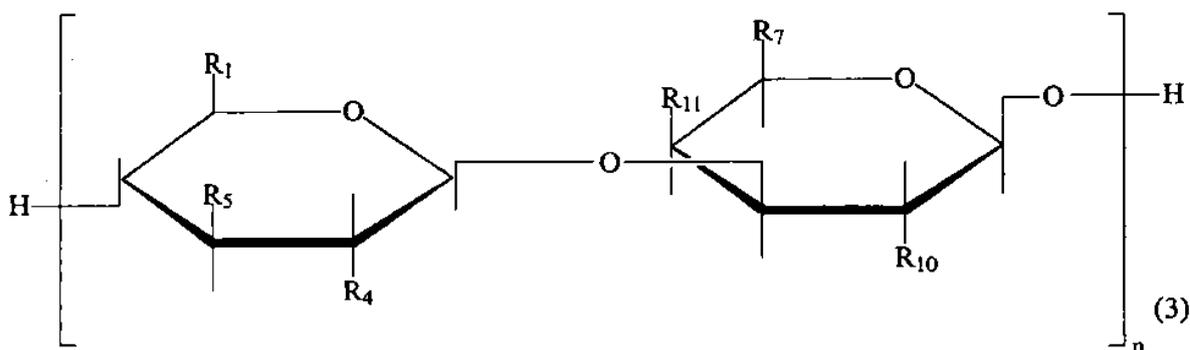
Típicamente, el glucosaminoglucano de fórmula general (1) es un glucosaminoglucano de fórmula general (2)



en la que:

- 5
- uno de R₁ y R₂ es hidrógeno y el otro es -CO₂H;
 - R₄ es -OH o -OSO₃H;
 - R₅ es -OH;
 - R₇ es -CH₂OH o -CH₂OSO₃H;
 - 10 - R₁₀ es -NH₂, -NHSO₃H o -NHAc; y
 - R₁₁ es -OSO₃H o -OH.

Típicamente, el glucosaminoglucano de fórmula general (1) es un glucosaminoglucano de fórmula general (3)



en el que:

- 15
- R₁ es -CO₂H;
 - 20 - R₄ es -OH;
 - R₅ es -OH;
 - R₇ es -CH₂OH o -CH₂OSO₃H;
 - R₁₀ es -NHAc; y
 - 25 - R₁₁ es -OH o -OSO₃H.

Puede emplearse cualquier glucosaminoglucano fisiológicamente aceptable adecuado en la invención y en particular una sal metálica tal como, por ejemplo, una sal sódica, una sal de metal alcalino o de metal alcalino terreo. Otras sales incluyen sales de calcio, litio y zinc. También pueden usarse sales de amonio. La sal puede ser un glucosaminoglucanato sódico o sulfato de glucosaminoglucano. En la presente solicitud donde se hace mención a un glucosaminoglucano, dicha mención también incluye sales fisiológicamente aceptables del mismo.

Típicamente, una sal fisiológicamente aceptable es una sal con un ácido o base fisiológicamente aceptable. Las sales preferidas son sales con bases fisiológicamente aceptables. Típicamente, dichas sales son compuestos donde el átomo de hidrogeno ácido de un grupo CO₂H y/o -OSO₃H está reemplazado con un catión, por ejemplo, un catión de metal alcalino (por ejemplo, sodio o potasio) o metal alcalino terreo (por ejemplo, calcio o magnesio). Dichas sales pueden prepararse, por ejemplo, por reacción con un hidróxido apropiado.

La cantidad de unidades de disacárido presentes en el glucosaminoglucano o sal del mismo empleadas en la invención será tal que el peso molecular promedio del glucosaminoglucano o sal sea de 12 a 18 kd. En particular, puede ser tal que el glucosaminoglucano tenga un peso molecular de 14 a 18 kd, preferiblemente de 15 a 17 kd y

más preferiblemente de 16 a 17 kd. La cantidad de unidades de disacárido presentes en el glucosaminoglucano puede estar representada por un número n, donde n es cualquier entero. Típicamente, n será un entero de un valor tal que el glucosaminoglucano tenga un peso molecular que está dentro de cualquiera de los intervalos mencionados anteriormente de peso molecular.

5

Por tanto, el glucosaminoglucano o sal empleado puede estar representado por la fórmula general:

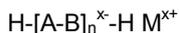


10 en la que -A-B es cualquiera de los disacáridos mencionados anteriormente y n es un entero. Típicamente, n será un entero de valor tal que el glucosaminoglucano o sal del mismo tenga un peso molecular que esté dentro de los intervalos especificados anteriormente de peso molecular. El valor de n puede ser, por ejemplo, de 30 a 55 y más preferiblemente de 35 a 50.

15 El glucosaminoglucano empleado en la invención típicamente comprenderá más de una cadena de longitud. Por tanto, n para algunas de las cadenas de glucosaminoglucano presentes puede ser un entero inferior o superior que un entero que, por sí mismo, daría una cadena de tamaño de peso molecular que está dentro de uno de los intervalos especificados anteriormente. Por tanto, el valor promedio de n de los glucosaminoglucanos presentes en los medicamentos de la invención puede ser cualquiera de los valores especificados para n en este documento y en particular un valor de n que da un glucosaminoglucano o sal de peso molecular que está dentro de uno de los intervalos de peso molecular especificados en este documento. El valor promedio de n para los glucosaminoglucanos en los medicamentos de la invención puede no ser necesariamente un entero debido a un intervalo de cadenas laterales que están presentes, pero en dichos casos aún estará dentro de uno de los intervalos especificados anteriormente.

20

25 Sales particularmente preferidas para su uso en la invención son sales de fórmula:



30 en la que $x \leq 4n$ y M representa un catión fisiológicamente aceptable o una mezcla de los mismos. Más preferiblemente, $x \leq 2n$.

35 En una realización particularmente preferida de la invención, el glucosaminoglucano empleado será una heparina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma. La heparina es un mucopolisacárido de origen natural presente en una diversidad de órganos o tejidos, particularmente hígado, pulmón, y las arterias grandes. La heparina es un polímero de restos alternantes de α -D-glucosamina y hexuronato unidos por enlaces (1,4) glucosídicos. Cuando se sintetizan glucosaminoglucanos en la naturaleza, típicamente se conjugan a un núcleo proteico central. Sin embargo, preferiblemente los glucosaminoglucanos empleados en la invención carecerán de dicho núcleo central. Típicamente, las preparaciones de glucosaminoglucano carecerán de un núcleo y pueden emplearse o, si está presente, el núcleo puede retirarse.

40 Preparaciones disponibles en el mercado de glucosaminoglucano habitualmente carecerán del núcleo y pueden emplearse. La heparina se usa clínicamente como anticoagulante, donde se cree que ejerce su efecto a través de la interacción con anti-trombina III (AT-III) y co-factor II de heparina y otros factores de coagulación. Típicamente, la heparina conservará alguna actividad anticoagulante, es decir, será capaz de aumentar el tiempo de coagulación en un individuo. Por tanto, preferiblemente la heparina será capaz de unirse a anti-trombina III (AT-III) y/o co-factor II de heparina (HCII) y por tanto de inhibir la coagulación. Preferiblemente, será capaz de formar un complejo con AT-III, trombina y un factor de coagulación. Sin embargo, en algunas realizaciones, también puede emplearse una heparina que carece de actividad anticoagulante o que tiene actividad anticoagulante reducida. Por tanto, la heparina puede haberse modificado de modo que tenga del 0 al 80 %, preferiblemente del 5 al 60 %, más preferiblemente del 10 al 40 % incluso más preferiblemente del 10 al 30 % de la actividad de la forma no modificada o en comparación con la heparina no modificada. Otros glucosaminoglucanos, en particular sulfato de dermatán, también poseen actividad anticoagulante. Preferiblemente, por lo tanto, los glucosaminoglucanos empleados conservarán alguna actividad anticoagulante, como se ha analizado anteriormente para heparina.

55 *Sujetos*

El sujeto que está padeciendo un trastorno o enfermedad respiratoria seleccionada entre limitación crónica del flujo de aire (CAL), neumonía, sinusitis, congestión nasal, fibrosis quística, asma, bronquitis, traqueobronquitis, bronquiectasia, tuberculosis, infección fúngica, infección vírica o una infección del tracto respiratorio. El sujeto puede estar padeciendo cualquier trastorno donde sea apropiado el suministro a, o mediante, el tracto respiratorio del agente terapéutico que se está administrando. El sujeto a tratar típicamente tendrá una enfermedad respiratoria o un trastorno que afecta al sistema respiratorio. El sujeto padecerá, o estará en riesgo de, un trastorno respiratorio donde la viscosidad de la mucosidad, o de otras secreciones pulmonares, está elevada o aumentada. Este aumento típicamente puede ser en un factor de uno, dos, tres, cuatro, cinco o más veces. Puede ser en más del 20 %, más preferiblemente en más del 50 %, aún más preferiblemente en más del 80 %. El aumento se debe a la presencia de ADN genómico en el tracto respiratorio, tal como el de células inflamatorias necróticas.

65

En casos en que el ADN extracelular es responsable de, o contribuye a, un aumento en la viscosidad de la mucosidad en el sujeto, típicamente será de alto peso molecular. Por tanto puede ser, por ejemplo, que tenga un tamaño de fragmento promedio, intervalo de tamaño de fragmento o tamaño de fragmento predominante en el intervalo de 100 bases a 1 megabase, preferiblemente de 1 kb a 500 kb, más preferiblemente de 5 kb a 250 kb de longitud, aún más preferiblemente de 25 kb a 100 kb e incluso más preferiblemente de 25 kb a 50 kb de longitud. El ADN típicamente estará completa o parcialmente libre de histonas o comprenderá regiones que carecen de histonas. Puede estar unido por factores catiónicos o factores con grupos catiónicos tales como mediadores inflamatorios y/o proteasas. Por tanto, por ejemplo, puede estar en complejo o asociado con elastasa, catepsinas y/o IL-8. La presencia del ADN típicamente aumentará la viscosidad de la mucosidad, u otra secreción, que esté presente en el mismo.

Típicamente, la presencia de ADN puede aumentar la viscosidad la mucosidad en un 10 a 5000 %, preferiblemente del 50 al 2500 %, más preferiblemente del 100 al 1000 %, aún más preferiblemente del 200 al 800 % e incluso más preferiblemente del 400 al 600 %. La viscosidad de la solución puede típicamente duplicarse, triplicarse, cuadruplicarse o aumentarse en cinco veces o más en comparación con la viscosidad de la solución en ausencia del ADN. La viscosidad del ADN es tal que compromete la función pulmonar en el sujeto. Puede causar limitación del flujo de aire y/o promover la aparición de infecciones.

El aumento en la viscosidad de la mucosidad o niveles de mucosidad puede deberse, o exacerbarse por, la presencia de factores que aumentan la secreción de mucosidad u otras secreciones, tales como cualquiera de los irritantes y contaminantes analizados en este documento, y en particular el humo de tabaco.

El trastorno respiratorio que está padeciendo el sujeto poder ser, por ejemplo, una enfermedad pulmonar bronquial aguda o crónica, tal como neumonía infecciosa, bronquitis o traqueobronquitis, bronquiectasia, fibrosis quística (CF), asma, tuberculosis, y/o infección fúngica. El sujeto puede tener una infección del tracto respiratorio. El sujeto puede tener sinusitis, congestión nasal o infecciones víricas que infectan, o afectan, al sistema respiratorio tal como catarro o gripe. Por tanto, el sujeto tiene un trastorno o enfermedad respiratoria que comprende niveles y/o viscosidad aumentados de mucosidad u otras secreciones pulmonares, donde la enfermedad o trastorno se selecciona entre limitación crónica del flujo de aire (CAL), neumonía, sinusitis, congestión nasal, fibrosis quística, asma, bronquitis, traqueobronquitis, bronquiectasia, tuberculosis, infección fúngica, infección vírica o una infección del tracto respiratorio. En una realización particularmente preferida de la invención, el sujeto tendrá fibrosis quística, asma o trastorno de limitación crónica del flujo de aire (CAL). El sujeto puede tener una infección del tracto respiratorio. El sujeto puede tener neumonía.

El trastorno a tratarse puede implicar infiltración de células inflamatorias al pulmón y vías respiratorias. Estas células pueden ser macrófagos, granulocitos, linfocitos u otros glóbulos blancos. Pueden ser células T o células B. los granulocitos pueden ser eosinófilos, basófilos o neutrófilos y en particular serán neutrófilos. La cantidad de células inflamatorias presentes en el pulmón o vías respiratorias, o en un sitio particular en el sujeto, puede aumentarse en 1 a 10.000 veces, preferiblemente, de 10 a 5.000 veces, más preferiblemente de 20 a 1.000 veces, aún más preferiblemente de 50 a 500 veces e incluso más preferiblemente de 100 a 200 veces. La proporción y cantidad de tipos dados de glóbulos blancos puede determinarse por técnicas convencionales de tinción bien conocidas en la técnica.

Típicamente, muchas de las células inflamatorias infiltrantes estarán experimentando necrosis y/o lisis para liberar ADN genómico en la mucosidad del individuo. La lisis de dichas células también puede liberar otras sustancias capaces de aumentar la viscosidad de la mucosidad. Por ejemplo, puede estar presente la actina, y en particular la actina polimérica. La cantidad y/o proporción de células necróticas puede elevarse típicamente en 10 a 5000 veces, más preferiblemente de 50 a 2000 veces, aún más preferiblemente de 100 a 1000 veces y más preferiblemente de 200 a 600 veces. En particular, las células infiltrantes necróticas serán granulocitos y especialmente neutrófilos y pueden elevarse en cualquiera de los niveles en este documento. Su cantidad puede aumentarse el doble, aumentarse en diez, 100, 200 o 1000 veces.

Las células inflamatorias infiltrantes pueden ser la fuente de ADN genómico responsable del aumento en la viscosidad de la mucosidad. El trastorno implica la presencia de ADN genómico que causa el aumento en la viscosidad de la mucosidad, puede estar predominantemente en forma de hebras largas de ADN genómico viscoso. También pueden estar presentes proteínas de las células inflamatorias tales como mediadores inflamatorios y proteínas antibacterianas, tales como proteasas como elastasa de neutrófilos y/o catepsinas, en las vías respiratorias del sujeto. Así como el ADN genómico, también pueden estar presentes otros polímeros en la mucosidad que contribuyen adicionalmente a su viscosidad.

Un factor que contribuye a la migración de células inflamatorias a los pulmones en el sujeto puede ser la presencia de patógenos, irritantes, alérgenos o contaminantes en el pulmón. Por ejemplo, y en particular en fibrosis quística, el sujeto puede tener infecciones tales como infecciones por *Pseudomonas*, *Pneumococcus*, *Staphylococcus*, *Burkholderia*, *Haemophilus* y/o *Aspergillus* y en particular puede presentar infección por *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, y/o *Burkholderia cepacia*. Estas infecciones pueden ser de larga duración, aparecer periódicamente o ser nuevas. Pueden ser agudas o crónicas. En algunos casos, el patógeno

presentará resistencia a antibióticos debido a exposición prolongada de antibióticos durante el tratamiento. En dichos casos, el agente terapéutico típicamente será un antibiótico al que no es resistente el patógeno.

Los sujetos también, o como alternativa, pueden tener un historial de exposición a contaminantes tales como humo de tabaco o alérgenos tales como polen y estos pueden contribuir al flujo entrante de células inflamatorias en el pulmón y/o el aumento en la viscosidad y niveles de mucosidad. La presencia de patógenos, alérgenos y/o contaminantes también puede promover que las células infiltrantes experimenten necrosis, en lugar de eliminarse mediante procesos tales como apoptosis donde no se cree que el ADN genómico se libere al pulmón en cantidades sustanciales y por tanto aumente la viscosidad.

El sujeto puede tener un historial de exposición a contaminantes y/o agentes químicos y en particular a aquellos en una forma inhalable. En particular, el sujeto puede ser un fumador de tabaco o un antiguo fumador de tabaco. Típicamente, el sujeto puede ser, o puede haber sido, un fumador compulsivo, fumando de 10 a 100, preferiblemente de 20 a 60, más preferiblemente de 25 a 50 e incluso más preferiblemente de 30 a 40 cigarrillos por día. El sujeto puede haberlo durante varios años tal como de 5 a 50, preferiblemente de 10 a 40, más preferiblemente de 15 a 30 e incluso más preferiblemente de 20 a 25 años. El individuo puede haber sido, o ser, un fumador de pipa o cigarros. El individuo puede haber masticado tabaco o productos que contiene tabaco. En algunos casos, el individuo puede haber estado expuesto de forma pasiva al humo de tabaco en lugar de fumar tabaco por sí mismo. Por tanto, el sujeto puede, por ejemplo, haber estado expuesto de forma pasiva acumulativa a humo de tabaco durante largos periodos debido a su trabajo, entretenimiento y/o entornos del hogar. El sujeto puede usar narcóticos inhalados tales como, por ejemplo, marihuana u otros narcóticos que se mezclan típicamente con el tabaco antes de fumarse.

El sujeto adicionalmente puede haber estado, o como alternativa estar, expuesto a otros contaminantes químicos o ambientales. Por tanto, el sujeto puede trabajar, o haber trabajado, en un entorno que lo expone a agentes químicos y/o contaminantes. Por tanto, por ejemplo, el sujeto puede ser un trabajador de fábrica o minero tal como un minero del carbón. El sujeto puede trabajar en la industria de la construcción. El sujeto puede haber estado expuesto a altos niveles de contaminación, tal como emisiones de escapes de vehículos u otros motores. El sujeto puede haber estado expuesto a polución o emisiones que contienen dióxido de azufre. El sujeto puede tener una predisposición genética a desarrollar un trastorno y en particular un trastorno respiratorio.

El sujeto puede tener una afección que lo predispone a una enfermedad que afecta al sistema respiratorio. Por ejemplo, el sujeto puede tener deficiencia de α_1 -antitripsina. El sujeto puede tener fibrosis quística y en particular poseer una o dos copias de la mutación $\Delta 508$. El sujeto puede tener trastorno de limitación crónica del flujo de aire (CAL). El sujeto puede tener un gen mutado que afecta a la viscosidad de la mucosidad y/o los niveles de secreción de mucosidad o estar infectado con un patógeno que tiene dicho efecto.

En una de las realizaciones preferidas de la invención, el sujeto tendrá limitación crónica del flujo de aire (CAL). En una realización de la invención, el sujeto puede tener limitación crónica del flujo de aire (CAL). CAL es una patología caracterizada por limitación del flujo de aire que no es completamente reversible. La limitación del flujo de aire es habitualmente tanto progresiva como asociada con una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones a partículas o gases nocivos. En particular, aunque no exclusivamente, CAL está asociada con el hábito de fumar.

Para los propósitos de la presente invención, CAL puede definirse como una afección donde existe una disminución progresiva en la función pulmonar, teniendo el sujeto afectado un FEV₁ de menos del 80 % del predicho para un individuo de la edad/raza y/o altura y/o que presenta una relación FEV₁/FVC de menos del 70 %. En una realización especialmente preferida, el sujeto a tratarse con CAL tendrá un FEV₁ de menos del 75 % del predicho. Típicamente, la reducción de FEV₁ es solo parcialmente reversible. En particular, la reducción en FEV₁ es solo parcialmente reversible por tratamiento con broncodilatadores tales como, por ejemplo, agonistas β_2 adrenérgicos y en particular salbutamol.

El FEV₁ para un individuo con CAL puede ser del 10 al 80 % del predicho. Típicamente, el FEV₁ del sujeto será del 10 al 75 % del valor predicho. Preferiblemente, el sujeto puede tener un FEV₁ del 60 al 75 % del valor predicho, más preferiblemente del 40 al 60 % del valor predicho e incluso más preferiblemente un valor por debajo del 40 % del predicho. El sujeto con CAL puede tener un FEV₁, de menos del 70 %, preferiblemente menos del 60 %, más preferiblemente menos del 50 % e incluso más preferiblemente menos del 40 % del predicho. El valor FEV₁ para el sujeto normalmente se medirá frente a valores predichos y se ajustará para la edad/sexo/raza y/o altura. Los valores predichos pueden ser aquellos recogidos de Coates (*supra*). El valor esperado, con el que puede compararse el valor obtenido para el sujeto con CAL, puede ser el valor promedio esperado para fumadores, o no fumadores, o ambos grupos combinados, preferiblemente el valor esperado será el de no fumadores que no padecen CAL (Coates, *supra*).

La reducción en FEV₁ en el sujeto con CAL solamente será parcialmente reversible y en particular será solo parcialmente reversible con administración de un broncodilatador. Por tanto, por ejemplo, un aumento en FEV₁ sobre el valor inicial para el sujeto (es decir, el previo a administración del broncodilatador) de más del 15 %, preferiblemente más del 20 % e incluso más preferiblemente más del 25 % se considerará como reversibilidad. El

aumento puede comenzar en 5 a 30, preferiblemente de 10 a 25, más preferiblemente durante un período de 15 a 20 minutos después de la administración del broncodilatador. Preferiblemente, el aumento comenzará desde 15 minutos después de la administración del broncodilatador. Los aumentos persisten típicamente de 3 a 6 horas, preferiblemente de 4 a 5 horas y más preferiblemente 4 horas. Típicamente, el broncodilatador usado en la evaluación de la reversibilidad será un agonista β_2 adrenérgico tal como salbutamol, o ipratropio. En una realización de la invención, la reducción FEV₁ puede ser totalmente, o casi totalmente refractaria a tratamiento con broncodilatadores.

El sujeto con CAL también puede mostrar aumentos mínimos similares en el FEV₁ con fármacos esteroides tales como Becotide™ o Prednisolona™ aunque típicamente la respuesta a dichos agentes no se usará para definir la reversibilidad. Los aumentos también sucederán durante un período de tiempo más largo tal como después de 2 a 3 días y, si se administran de forma continua los fármacos esteroides, persisten. Si se detiene la administración de esteroides, la mejora puede persistir durante 12 a 48 horas, o durante días, semanas o incluso meses, tal como de seis horas a seis semanas, o preferiblemente de 1 día a 3 semanas.

Los ensayos para evaluar la reversibilidad de la reducción de FEV₁ típicamente se realizarán cuando el sujeto es clínicamente estable y está libre de infección. El sujeto no debe haber inhalado, o habérsele administrado, broncodilatadores de acción corta en las seis horas previas, β agonistas de larga acción en las 12 horas previas o teofilinas de liberación sostenida en las 24 horas precedentes.

En el diagnóstico de CAL, los valores espirométricos típicamente deben medirse antes y después de dar una dosis adecuada de broncodilatador inhalado al sujeto. La dosis debe seleccionarse preferiblemente para que sea elevada en la curva de dosis/respuesta y habitualmente se dará mediante nebulizador para estar seguros de que se ha inhalado. Puede darse una dosis similar con múltiples inhalaciones desde un inhalador de dosis medida y espaciador de gran volumen, pero esto es menos preferido. Un protocolo típico de dosificación/medición para un sujeto humano sería:

- antes y 15 minutos después de 2,5 a 5 mg de salbutamol nebulizado o 5 a 10 mg de terbutalina;
- antes y 30 minutos después de 500 μ g de bromuro de ipratropio nebulizado; o
- antes y 30 minutos después de ambos en combinación.

Pueden usarse protocolos equivalentes para sujetos no humanos.

El FVC del sujeto también puede medirse en el diagnóstico de CAL. La relación de FEV₁ a FVC puede usarse en el diagnóstico de CAL. Los sujetos a tratar que tienen CAL típicamente tendrán un valor FEV₁/FVC de menos del 70 %. La relación de FEV₁/FVC puede estar por debajo del 65 %, preferiblemente por debajo del 60 %, más preferiblemente por debajo del 55 % e incluso más preferiblemente por debajo del 50 %. En una realización especialmente preferida, un sujeto tendrá un FEV₁/FVC por debajo del 70 % y también tendrá un valor FEV₁ del 80 % o menos del predicho.

FVC (capacidad vital forzada) corresponde al volumen máximo de aire exhalado de forma forzada desde el punto de máxima inhalación y puede medirse usando espirometría convencional. En particular, los valores especificados anteriormente para FEV₁/FVC serán aquellos después de la administración de un broncodilatador como se ha resumido anteriormente. La reducción en FEV₁/FVC típicamente demostrará la misma ausencia de reversibilidad que FEV₁ en sujetos con CAL.

La evaluación espirométrica es el método más preferido para diagnosticar CAL y por tanto el método para identificación de sujetos que pueden tratarse. Por consiguiente, en una realización preferida de la invención, se usará evaluación espirométrica en el diagnóstico de un sujeto que tiene CAL y por tanto es tratable usando la invención. Además, los síntomas presentados por el sujeto también pueden evaluarse para ayudar a confirmar un diagnóstico de CAL. Típicamente, el diagnóstico implicará evaluación espirométrica en combinación con evaluación de los síntomas de un sujeto así como dilucidar si el sujeto tiene un historial de exposición a factores de riesgo. En algunas situaciones, puede no ser posible la evaluación espirométrica, particularmente en situaciones donde están limitados los recursos, y CAL se diagnosticará por medios alternativos tales como búsqueda de síntomas de CAL enumerados en este documento y un historial de exposición a factores de riesgo para CAL. Aunque las radiografías de tórax típicamente no son indicativas de si un sujeto tiene CAL o no, pueden usarse para diagnosticar otros trastornos respiratorios, tales como TB, y por tanto descartar CAL.

El sujeto con CAL mostrará, o habrá mostrado previamente, una tasa acelerada de disminución de función pulmonar en comparación con el promedio esperado para un individuo equivalente que no padece CAL y en particular para un individuo equivalente no fumador. El sujeto puede presentar falta de aliento y en particular puede hacerlo después de esfuerzo físico tal como un ejercicio. Típicamente, esto no se inducirá por exposición a un alérgeno. El sujeto también puede mostrar incidencia aumentada de infección bacteriana o vírica y esto puede exacerbar la afección.

El individuo con CAL puede mostrar una tasa de disminución en FEV₁ una, dos, tres, cuatro o más veces mayor que el valor anual promedio esperado para un individuo equivalente que no padece CAL. Por ejemplo, un sujeto por

encima de los treinta puede mostrar una reducción anual de 50 a 100, preferiblemente de 50 a 80 y más preferiblemente de 60 a 70 ml de FEV₁/año en comparación con una reducción de 10 a 40 y típicamente de 20 a 40 ml de FEV₁/año en el no fumador equivalente. Estos valores también pueden aplicarse a no fumadores enfermos de CAL tal como cuando el trastorno está causado por contaminantes.

5 Los sujetos con CAL pueden presentar uno o más, y a veces todos, de tos, producción aumentada de esputo, disnea, y/o un historial de exposición a factores de riesgo para la enfermedad. En el caso de tos, esputo aumentado y disnea estos pueden haber estado presentes durante períodos prolongados de tiempo tales como al menos un mes, preferiblemente seis meses, más preferiblemente al menos un año y aún más preferiblemente durante al menos dos años. La tos crónica y la producción de esputo a menudo preceden al desarrollo de CAL y pueden ser indicativos de individuos para los que puede usarse la invención de forma profiláctica para prevenir el desarrollo de CAL.

15 Los sujetos con CAL pueden tener un historial de exposición a contaminantes, incluyendo cualquiera de los mencionados en ese documento y en cualquiera de los niveles especificados en este documento. En particular, el sujeto con CAL tendrá un historial de exposición a tabaco y/o contaminantes industriales.

20 El sujeto con CAL típicamente será un adulto maduro. Por ejemplo, el sujeto puede ser de 21 a 85, preferiblemente de 25 a 70, más preferiblemente de 30 a 60 e incluso más preferiblemente de 40 a 50 años de edad. La aparición de cualquiera de los síntomas, o uno particular, mencionados en este documento en asociación con CAL, típicamente habrá sido en la edad adulta. Por ejemplo, el sujeto puede haber tenido al menos 20, o más preferiblemente al menos 25, aún más preferiblemente al menos 30 e incluso más preferiblemente al menos 35 años de edad antes de experimentar un síntoma particular. En particular, los síntomas asociados con fases más avanzadas de CAL, tales como cualquiera de los mencionados en este documento, pueden tener su aparición en fases posteriores de su vida.

25 Los sujetos con una predisposición genética a desarrollar CAL, tales como aquellos con deficiencia en α_1 -antitripsina, pueden desarrollar CAL de forma más prematura. Por ejemplo, pueden presentar uno o más síntomas, o uno particular, de 10 a 21, preferiblemente de 12 a 18, o más preferiblemente de 14 a 16 años de edad. Como alternativa, pueden mostrar primero el síntoma en cualquiera de los intervalos de edad mencionados en este documento. El sujeto puede haberse diagnosticado en cualquiera de las edades, o dentro de cualquiera de los intervalos de edad especificados en este documento. Estos intervalos también pueden aplicarse a cualquier trastorno que el sujeto pueda tener y en particular los mencionados en este documento.

35 El sujeto puede tener una predisposición genética a desarrollar CAL y puede presentar un historial familiar de la afección. Por ejemplo, el sujeto puede tener deficiencia de α_1 -antitripsina y por tanto estar predispuesto a desarrollar CAL. Los sujetos en riesgo de desarrollar CAL pueden haber tenido bajo peso al nacer y/o un historial de exposición a contaminantes en el útero o en temprana edad. La madre del sujeto puede ser una fumadora y puede haber continuado fumando durante el embarazo. El sujeto puede haber tenido un historial de infección respiratoria grave en la niñez. La función pulmonar alcanzada máxima reducida, medida por espirometría, puede identificar individuos que están en riesgo aumentado de desarrollar CAL.

40 El sujeto puede tener una fase prematura de CAL en que los síntomas generalmente son moderados y puede tener períodos de normalidad o de al menos síntomas reducidos. Como alternativa, el sujeto puede tener una fase más desarrollada de CAL en que los síntomas y en particular la reducción en FEV₁ es más pronunciada. Preferiblemente, los métodos y medicamentos de la invención se usan, o administran en, una fase prematura de CAL de modo que pueda detenerse, ralentizar o retornar la tasa aumentada en la disminución de FEV₁ en la fase más prematura posible.

50 CAL es típicamente un trastorno progresivo aumentando la gravedad de CAL y el grado al cual tiene un impacto sobre el enfermo con el tiempo. Por tanto, puede haber una manifestación progresiva en los síntomas del trastorno. La tos crónica es habitualmente el primer síntoma a desarrollar. Inicialmente puede ser intermitente, pero después puede estar presente cada día. La tos típicamente estará presente durante todo el día, en lugar de justo en la noche y en la mañana. En algunos casos, puede desarrollarse limitación significativa del flujo de aire sin la presencia de tos. Habitualmente se crean cantidades pequeñas de esputo persistente después de accesos de tos.

55 Según progresa CAL, el sujeto puede experimentar disnea. La aparición de disnea a menudo será una de las razones por las cuales un sujeto humano consultará en primer lugar a un médico ya que puede ser incapacitante y también inducir ansiedad. Según se deteriora adicionalmente la función pulmonar del sujeto, la falta de aire se convierte más intrusiva. El sujeto puede presentar sibilancias y opresión en el pecho. La disnea puede empeorar durante o después del ejercicio. Las infecciones respiratorias también pueden exacerbar la afección y causar disnea aumentada. Los sujetos humanos pueden indicar que la disnea altera progresivamente su capacidad de realizar labores físicas y ejercitarse.

65 Los enfermos de CAL a veces se dividen en categorías que reflejan la fase y gravedad de la enfermedad. Esto puede ayudar a definir las necesidades de un sujeto particular y qué curso de tratamiento debe administrarse. En una clasificación (GOLD Executive Summary, supra) los sujetos se dividen en las siguientes categorías:

Categoría 0 - en riesgo

La función pulmonar medida por espirometría, es normal.

Síntomas crónicos (tos, esputo, producción).

Típicamente, los sujetos humanos serán inconscientes de función pulmonar anormal.

5

Categoría I: CAL leve

Limitación leve del flujo de aire.

FEV₁/FVC < 70 %

FEV₁ mayor de, o igual a, el 80 % del predicho.

10 Con o sin síntomas crónicos (tos, esputo, producción).

Los sujetos humanos pueden ser inconscientes de que su función pulmonar es anormal.

Categoría II: CAL moderada

Empeoramiento de la limitación del flujo de aire,

15 FEV₁/FVC < 70 %

FEV₁ del 30 al 80 % del predicho (la categoría puede subdividirse en: IIA - FEV₁ del 50 al 80 % del predicho; e IIB - FEV₁ del 30 al 50 % del predicho).

20 Con, o sin, síntomas crónicos (tos, esputo, producción, disnea). Los síntomas típicamente pueden volverse más pronunciados con esfuerzo. Los sujetos humanos probablemente son conscientes de la afección y tienen poco asesoramiento médico.

Categoría III: CAL grave

Limitación grave del flujo de aire.

FEV₁/FVC < 70 %

25 FEV₁ de menos del 30 % del predicho como alternativo a un FEV₁ de menos del 50 % del predicho junto con fallo respiratorio o signos clínicos de insuficiencia cardíaca derecha (fallo respiratorio: presión parcial arterial de oxígeno (PaO₂) de menos de 8,0 kPa (60 mm Hg) con o sin presión parcial arterial de CO₂ (PaCO₂) mayor de 6,7 kPa (50 mm Hg) mientras se respira aire a nivel del mar).

30 El sujeto a tratarse usando la invención que tiene CAL puede estar dentro de cualquiera de las categorías anteriores. En particular, el sujeto puede ser uno en las categorías I a III, preferiblemente las categorías II a III, e incluso más preferiblemente la categoría III. La invención también abarca el tratamiento de individuos en riesgo de CAL (categoría 0) y con una fase prematura del trastorno (categoría I).

35 Algunos de los síntomas de CAL se presentan por enfermos de otras enfermedades. Por ejemplo, varios trastornos respiratorios diferentes a CAL comprometen la función pulmonar. Sin embargo, estas enfermedades pueden distinguirse de CAL por una evaluación completa del sujeto y preferiblemente aplicando las directrices disponibles relevantes para el diagnóstico de CAL. La British Thoracic Society ha publicado un conjunto de directrices (Thorax 1997, 52 (Supl. 5): S1-28) y en una realización preferida un sujeto a tratarse estará dentro de la definición del trastorno proporcionada por estas directrices. Además, la Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) ha publicado un sumario ejecutivo (2001) que resume una estrategia para el diagnóstico, tratamiento y prevención del trastorno. En una realización preferida, los sujetos a tratarse que tienen CAL estarán dentro de la definición del trastorno proporcionada por el sumario ejecutivo.

45 CAL no incluye fibrosis quística (CF), aunque la invención puede usarse para tratar tanto CAL como CF. Típicamente, un sujeto con CAL tendrá al menos una copia funcional del gen CFTR (salvo que haya sido suficientemente desafortunado para desarrollar tanto CF como CAL). CAL típicamente tiene una aparición mucho más tardía que la Fibrosis Quística, donde un enfermo nace con el defecto. En CAL la disminución de la función pulmonar y la aparición de síntomas sucederán de forma progresiva en el tiempo. En CF la disminución en la función pulmonar tendrá una aparición más inmediata, a temprana edad. Un sujeto que tiene CAL a menudo estará en la

50 treintena, cuarentena o incluso cincuenta antes de ser consciente de que está padeciendo el trastorno. La excepción principal a la aparición tardía de CAL, es en aquellos enfermos que tienen deficiencia de α_1 -antitripsina. Dichos sujetos presentarán una aparición más prematura de CAL, tal como en su adolescencia o veintena cuando se diagnostica CAL, ya que habrá nacido con una afección genética que los predispone a CAL. Los sujetos que

55 tienen deficiencia en α_1 -antitripsina y CF pueden distinguirse fácilmente entre sí por ensayos bioquímicos y genéticos para identificar la naturaleza del trastorno.

El sujeto es un animal vertebrado y es un mamífero. Típicamente el sujeto será un ser humano. Sin embargo, la invención también abarca el tratamiento de animales con afecciones que son iguales que, o equivalentes, a las afecciones humanas mencionadas en este documento. Por tanto, el animal tendrá un trastorno o enfermedad que comprende niveles y/o viscosidad aumentada de mucosidad u otras secreciones pulmonares, donde la enfermedad o trastorno se selecciona entre limitación crónica del flujo de aire (CAL), neumonía, sinusitis, congestión nasal, fibrosis quística, asma, bronquitis, traqueobronquitis, bronquiectasia, tuberculosis, infección fúngica, infección vírica o una infección del tracto respiratorio. La afección del animal puede tener una patología subyacente similar a, o igual que, la de la afección humana. El animal puede tener uno o más síntomas similares o característicos de la afección humana y en particular uno o más de los enumerados anteriormente. El animal padecerá una afección que está

65

dentro de definición de cualquiera de estas afecciones enumeradas anteriormente. La afección del animal alteará la viscosidad de la mucosidad y/o sus niveles en el animal.

5 En casos en que el sujeto no es humano puede ser un animal doméstico o un animal importante desde el punto de vista agrícola. El animal puede ser, por ejemplo, una oveja, cerdo, vaca, toro, ave de corral u otro animal de cría comercial. En particular, el animal puede ser una vaca o toro y preferiblemente es una vaca lechera. El animal puede ser una mascota doméstica tal como un perro, gato, pájaro o roedor. En una realización preferida, el animal puede ser un gato u otro animal felino. El animal puede ser un mono tal como un primate no humano. Por ejemplo, el primate puede ser un chimpancé, gorila, u orangután. En una realización preferida de la invención, el animal puede ser un caballo y, por ejemplo, puede ser un caballo de carreras. El animal puede ser un animal de deportes, tal como, por ejemplo, un galgo.

Evaluación de sujetos

15 La presente invención proporciona un modo para mejorar el suministro de agente inhalado, administrado por vía nasal o instilado y en particular un agente terapéutico suministrado mediante dicha vía. Por tanto, usando un glucosaminoglucano, puede administrarse la misma cantidad de agente al sujeto, pero puede conseguirse una concentración mayor del mismo en el sitio diana. Esto significa que tiene que administrarse menos agente y/o puede conseguirse una mayor concentración del agente en el sitio diana para una cantidad dada de agente administrado.

20 La evaluación del sujeto puede usarse para determinar relaciones óptimas de glucosaminoglucano a agente y el aumento en la biodisponibilidad. También puede usarse para controlar la mejora de la afección del sujeto. Puede usarse para adaptar el régimen terapéutico o no terapéutico particular a las necesidades particulares del sujeto. Puede ser posible hacer esto de modo que en momentos de particular gravedad de un trastorno, o particulares circunstancias, el régimen de tratamiento pueda ajustarse apropiadamente. La evaluación del sujeto puede usarse para confirmar el factor por el cual aumenta un glucosaminoglucano particular el suministro del agente.

25 La evaluación hecha será adecuada para el trastorno y/o el agente que se está administrando. Los modos para caracterizar trastornos particulares serán bien conocidos en la técnica y puede usarse cualquier medio para un trastorno particular. En el caso en que tienen que administrarse medicamentos a un sujeto sano, puede evaluarse el parámetro particular para el que el agente está diseñado a modular en lugar del tratamiento de una afección específica. Pueden ser útiles varios parámetros para varios trastornos diferentes, tales como espirometría para medir FEV₁, FVC, y/o FVC/FEV₁ en el sujeto y por tanto evaluar la limitación del flujo de aire. En particular, puede usarse espirometría para evaluar FEV₁. Puede medirse cualquier efecto del agente en el sujeto y/o la patología para confirmar, y preferiblemente cuantificar, el suministro aumentado del fármaco. En particular, puede medirse/evaluarse uno de los síntomas del trastorno.

30 Los medicamentos de la invención preferiblemente incluyen una mejora en la afección del sujeto. Los medicamentos y métodos, por tanto, pueden usarse para tratar a un paciente que padece, o es propenso a, cualquiera de los trastornos mencionados en este documento. Pueden prevenir, mejorar, corregir o curar la afección. Pueden prevenir, reducir o revertir uno o más de los síntomas y manifestaciones asociadas con el trastorno. Preferiblemente, también aumentarán la sensación de bienestar en el sujeto y su calidad de vida. El efecto de un medicamento dependerá del agente terapéutico específico, pero pueden proporcionarse varios ejemplos. Un medicamento o método de la invención puede, por ejemplo, reducir o eliminar uno o más de:

- 45 - una disminución elevada en el volumen espiratorio forzado (FEV₁)
- hipersecreción de mucosidad;
- inflamación; y/o
- daño a la estructura del pulmón.

50 La relación de FEV₁/FVC también puede mejorarse, o ralentizarse o detenerse cualquier deterioro.

55 Los medicamentos pueden reducir el taponamiento de mucosidad. Pueden tener una actividad mucolítica y/o reducir la secreción y espiración de mucosidad. Pueden reducir la descomposición de la estructura del pulmón, tal como la degradación de elastina en las vías respiratorias y en los alvéolos y por tanto la pérdida de elasticidad pulmonar. Pueden reducir o prevenir el colapso de partes del pulmón y/o el desarrollo de espacios aéreos agrandados en que el aire puede quedar atrapado.

60 En algunas realizaciones de la invención, y en particular aquellas donde el agente se administra a un trastorno respiratorio tal como limitación crónica del flujo de aire (CAL), los medicamentos y métodos típicamente pueden reducir la disminución en FEV₁ del 10 al 100 %, preferiblemente del 20 al 80 %, más preferiblemente del 30 al 60 % incluso más preferiblemente del 40 al 50 %. Pueden reducir la disminución anual en FEV₁ de 10 a 100 ml, preferiblemente de 20 a 60 ml e incluso más preferiblemente de 30 a 40 ml por año. En algunos casos, el sujeto en tratamiento presentará una mejora de FEV₁ de modo que FEV₁ sea del 25 al 100 %, preferiblemente del 40 al 100 %

65 %, más preferiblemente del 60 al 100 % e incluso más preferiblemente del 80 al 100 % del valor predicho.

Los métodos y medicamentos de la invención pueden reducir la inflamación y el flujo entrante de células inflamatorias a las vías respiratorias y los pulmones. También pueden mejorar los efectos de las células inflamatorias presentes en el pulmón. Por tanto, los recuentos de células diferenciales en esputo y/o lavados del sujeto pueden presentar niveles normales, o niveles menos elevados, de células inflamatorias tales como linfocitos, macrófagos y/o neutrófilos y en particular de neutrófilos.

Pueden reducir la migración de células inflamatorias tales como neutrófilos a las vías respiratorias y el pulmón. También pueden reducir una o más de las funciones/características de neutrófilos tales como sensibilización, activación, quimiotaxis, extravasación, desgranulación, estallido respiratorio, fagocitosis, apoptosis y/o necrosis. Esto también puede significar que hay cantidades reducidas de proteínas de neutrófilos en el pulmón y especies reactivas de oxígeno. También pueden reducir los niveles de mediadores inflamatorios en sujetos después de tratamiento y en particular los niveles de IL-8. También pueden causar cambios en el pulmón tal como la regulación negativa de moléculas de adhesión de modo que los neutrófilos no puedan entrar en el pulmón.

El sujeto también puede presentar inflamación disminuida después del tratamiento. Puede haber niveles disminuidos de mediadores inflamatorios presentes en las vías respiratorias del sujeto. Estos pueden incluir proteasas tales como metaloproteasas de matriz (MMP), catepsinas y elastasa. También pueden presentar disminución en mieloperoxidasa, complemento activado, MCP-1, interferones (tales como, en particular, IFN- γ e interleuquinas tales como, en particular, IL-12). Típicamente, estará presente IL-8 y en particular niveles disminuidos de IL-8.

En casos en que el agente administrado es un inhibidor enzimático, la actividad enzimática, en comparación con aquella en ausencia de administración de un agente de la invención, puede bajar en un 10 %, preferiblemente un 20 %, y más preferiblemente en un 50 %. Puede reducirse al menos dos veces, preferiblemente cuatro veces y aún más preferiblemente al menos diez veces. A la inversa, cuando el agente es una enzima, pueden observarse niveles aumentados de enzima, y por tanto actividad enzimática, en el sitio diana. Por ejemplo, el aumento puede ser de dos veces, tres veces, cinco veces, diez veces o más. El aumento puede ser del 10 al 100 %, preferiblemente del 20 al 80 % y más preferiblemente del 40 al 60 %.

Los pulmones del sujeto, o regiones de los mismos, pueden tener cantidades disminuidas de células inflamatorias después del tratamiento. En particular, puede haber una reducción en la cantidad de neutrófilos y/o células T CD8⁺ que se mueven a las vías respiratorias y el pulmón. También puede haber cambios en la vasculatura bronquial y pulmonar, tal como regulación negativa de moléculas de adhesión implicadas en extravasación de leucocitos o expresión disminuida en citoquinas inflamatorias que pueden reclutar células inflamatorias tales como neutrófilos, monocitos y células T.

En realizaciones en las que el agente terapéutico es un mucolítico, puede determinarse la viscosidad de la mucosidad. De nuevo, preferiblemente la situación se compara antes y después del tratamiento. Cualquiera de las técnicas analizadas en este documento para medir la viscosidad puede usarse, tal como, por ejemplo, técnicas como ensayos de compactación y ensayos usando péndulo de torsión o cualquier otro método reológico adecuado. Se describen ejemplos de ensayos de compactación de esputo que pueden emplearse, en el documento WO94/10567 y pueden emplearse. Ejemplos de un ensayo usando un péndulo de torsión se describen en Janmey, J. Biochem., Biophys, Methods 22:41-53, 1991, y estos también pueden emplearse para evaluar la viscosidad.

La administración de los medicamentos típicamente puede producir una mejora en el estado del sujeto. Por ejemplo, pueden provocar una reducción de la obstrucción de las vías respiratorias, el taponamiento de mucosidad, formación de espuma y/o burbujas. El sujeto puede mostrar un aumento en FEV₁ que lo devuelve a un valor cercano al predicho para un sujeto equivalente que no padece trastorno respiratorio. Esto puede estar acompañado por la experiencia del sujeto de facilidad aumentada en respirar, espiración promovida de mucosidad y toses reducidas. El sujeto puede mostrar capacidad aumentada para realizar ejercicio y para realizar esfuerzos físicos por sí mismo.

En realizaciones de la invención en que el medicamento es un agente anti-patogénico, la administración puede disminuir la incidencia de infecciones respiratorias. Por tanto, el sujeto puede mostrar una disminución en infecciones con patógenos tales como, por ejemplo, *Pseudomonas*, *Pneumococcus*, *Staphylococcus*, *Burkholderia*, *Haemophilus* y/o *Aspergillus*. En particular, el paciente puede mostrar incidencia reducida de infección con *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y/o *Burkholderia cepacia*. Sujetos en los que dichas infecciones serán crónicas pueden no estar ya infectados o tener carga disminuida del patógeno después del tratamiento. La carga patogénica y la naturaleza de los patógenos pueden evaluarse usando diversas técnicas microbiológicas bien conocidas en la técnica tales como tinción, cultivo y siembra en placa. La carga vírica puede disminuirse. La carga patogénica puede disminuirse en al menos un 10 %, preferiblemente en al menos un 25 %, más preferiblemente en al menos un 50 %, incluso más preferiblemente en al menos un 75 %. En algunos casos, el agente puede disminuir la producción de toxinas patogénicas, tales como, por ejemplo, de endotoxina y usando los medicamentos de la invención puede observarse una disminución mayor.

Cuando el agente es un gen, la eficacia del suministro y expresión puede evaluarse por técnicas bien conocidas de biología molecular. La proporción de células que expresan el gen puede medirse y/o la proporción que comprende una secuencia específica. Pueden usarse técnicas tales como transferencia de Northern y Southern para detectar

secuencias específicas y su expresión, como puede ser RT-PCR y PCR. Puede usarse PCR *in situ*. Pueden medirse/detectarse secuencias, tales como actina, como controles. Puede usarse transferencia de Western y técnicas de tinción con anticuerpos para detectar proteínas terapéuticas y en particular dichas proteínas expresadas a partir de ácidos nucleicos administrados.

5 En casos en que el agente es un medicamento para dejar de fumar, el sujeto preferiblemente mostrará deseo disminuido por cigarrillos. El sujeto puede mostrar capacidad aumentada de actividad física. En casos en que el agente es un analgésico, el sujeto mostrará una reducción en la cantidad de sensación de dolor o en la duración que experimenta por el dolor.

10 Los medicamentos de la invención, cuando se usan para administrar un agente terapéutico, típicamente prevendrán o tratarán el trastorno en cuestión. Pueden mejorar su gravedad y/o eliminar o reducir síntomas asociados con el trastorno. En particular, el agente terapéutico tendrá dicho efecto.

15 Los medicamentos pueden aumentar la esperanza de vida tal como en, por ejemplo, 1 a 2 años, preferiblemente de 2 a 4 años, e incluso más preferiblemente en más de 4 años. Debido al aumento en la eficacia del suministro del agente terapéutico, los métodos de la invención pueden significar que individuos o afecciones que no muestran mejora, o solamente mejora mínima, con el agente terapéutico en sí mismo, pueden mostrar mejora, o mejora elevada, cuando se emplean los métodos de la invención para aumentar el suministro.

20 El efecto del agente terapéutico dependerá de la naturaleza del agente terapéutico particular y el protocolo de evaluación típicamente se basará en lo que se sabe que es el efecto del agente.

25 En algunas realizaciones, pueden administrarse moléculas marcadas para ayudar a evaluar la eficacia de los métodos de la invención. Por ejemplo, pueden emplearse moléculas marcadas de forma fluorescente o radiactiva. En algunos casos, la molécula marcada puede no ser un agente terapéutico. En otros, puede emplearse una versión marcada del agente terapéutico. Dichos métodos pueden usarse para evaluar el suministro en sistemas modelo *in vitro* y también *in vivo* y pueden emplearse para decidir sobre la cantidad y/o relación de agente terapéutico y glucosaminoglucano. También pueden usarse en la formación de imágenes.

30 *Composiciones*

También se menciona una composición que comprende un glucosaminoglucano, o una sal del mismo y un agente. En particular, el agente será un agente terapéutico. En dichos casos, la composición típicamente será una composición farmacéutica. Estos pueden estar típicamente en una forma sólida o líquida. Puede estar en forma de un polvo. Puede estar liofilizado o congelado. También puede comprender otros componentes tales como agua o un tampón. La composición puede adoptar la forma de una solución acuosa que comprende tanto el agente como el glucosaminoglucano o sal. La composición puede comprender una suspensión acuosa con cualquiera de, o ambos, el glucosaminoglucano o sal y el agente que está presente en, o en forma de, las partículas de la suspensión. En composiciones donde están presentes tanto el glucosaminoglucano o sal como un agente, pueden presentarse como partículas separadas o en las mismas partículas.

45 Los medicamentos de la invención pueden adoptar una diversidad de formas. Pueden estar en forma de polvos, microesferas de polvo, soluciones, suspensiones, geles, suspensiones de nanopartículas, liposomas, emulsiones o microemulsiones. Las composiciones pueden comprender un glucosaminoglucano o sal y/o agente disuelto o suspendido en líquidos diferentes de agua, por ejemplo, pueden disolverse o suspenderse en disolventes tales como CFC o HFA.

50 La composición también puede comprender agentes estabilizantes o conservantes. Puede comprender agentes que permiten que el producto se congele sin perder la actividad enzimática tal como glicerol. La composición puede formarse, por ejemplo, mezclando polvos de glucosaminoglucano y el agente terapéutico. El agente terapéutico y el glucosaminoglucano o sal pueden ser cualquiera de los mencionados en este documento.

55 *Administración y composiciones farmacéuticas*

El glucosaminoglucano o sal fisiológicamente aceptable puede administrarse de forma simultánea, por separado o secuencialmente con el agente terapéutico. Por tanto, los dos pueden administrarse en el mismo medicamento o como dos medicamentos diferentes o pueden darse al mismo tiempo, uno después del otro o por separado. En realizaciones en las que los dos se tienen que administrar por separado, preferiblemente se administrará primero el glucosaminoglucano, o sal, o al mismo tiempo, que el agente terapéutico.

60 El glucosaminoglucano y el agente terapéutico típicamente pueden administrarse separados de una semana a un minuto, preferiblemente separados de dos días a una hora, incluso más preferiblemente separados de 24 horas a 2 horas y aún más preferiblemente separados de 12 a 4 horas. Los dos pueden administrarse separados de un minuto a una hora, preferiblemente separados de 10 minutos a 30 minutos e incluso más preferiblemente separados de 15 a 25 minutos. Los dos pueden administrarse, por ejemplo, separados de un minuto a quince minutos o a un intervalo

más corto tal como de 10 segundos a un minuto y preferiblemente separados de 30 segundos a un minuto. Los dos pueden administrarse en secuencia, uno inmediatamente después del otro.

5 Los dos se administrarán por inhalación, instilación y/o por vía intranasal, preferiblemente mediante la misma vía. En una realización especialmente preferida de la invención, ambos se administrarán mediante inhalación. Los dos pueden administrarse juntos o por separado. Preferiblemente, los dos se administrarán por la misma vía como medicamentos separados o en el mismo medicamento, típicamente estarán en medicamentos separados. El glucosaminoglucano o sal y el agente terapéutico pueden proporcionarse en dos composiciones separadas, pero pueden, por ejemplo, mezclarse antes de la adición a un dispositivo de suministro o en el dispositivo de suministro.
10 El dispositivo de suministro puede tener un medio para regular la cantidad de cada uno suministrado al sujeto. Puede tener un medio para mezclar los dos o suministrar cada uno por separado.

15 En algunas realizaciones de la invención, puede administrarse uno o ambos del glucosaminoglucano y el agente mediante instilación. Típicamente, la instilación implicará la inserción de una vía respiratoria artificial a través de la cual se instila una composición de la invención. En dichos casos, típicamente la composición será una composición líquida. La administración típicamente implicará retirar la composición al interior de una jeringa o dispositivo similar y después expulsar el medicamento a través de la vía respiratoria artificial en el tracto pulmonar del sujeto. Habitualmente, la instilación se usará en una situación de emergencia y/o cuando el sujeto esté inconsciente. Típicamente, se instilarán volúmenes tales como de 1 a 20 ml, preferiblemente de 2 a 10 ml, e incluso más
20 preferiblemente de 3 a 6 ml. Puede usarse cualquier método para suministro al tracto pulmonar para suministrar los medicamentos de la invención.

25 Los medicamentos y composiciones de la presente invención pueden prepararse formulando los agentes activos, es decir, el glucosaminoglucano o sal y/o el agente terapéutico, con un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable convencional como es rutinario en la técnica farmacéutica. La naturaleza exacta de la formulación dependerá de varios factores incluyendo el glucosaminoglucano particular, sal o agente terapéutico empleado y la vía deseada de administración. Se describen completamente tipos adecuados de formulación en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª Edición, Mack Publishing Company, Eastern Pennsylvania, EEUU.

30 La dosis necesaria a administrarse normalmente se determinará por un médico. La dosis de glucosaminoglucano administrada puede ser, por ejemplo, de 0,01 mg a 5 g, preferiblemente de 0,1 mg a 2.5 g, más preferiblemente de 1 mg a 1 g, incluso más preferiblemente de 10 mg a 500 mg, aún más preferiblemente de 50 mg a 250 mg e incluso más preferiblemente de 100 mg a 200 mg. Estas dosis típicamente se darán una vez, dos veces o tres veces al día y preferiblemente se darán una vez o dos veces al día y más preferiblemente se darán dos veces al día. Para una
35 heparina o sal, la dosis típicamente estará en el intervalo de 10 a 10.000 unidades por/kg de peso corporal, preferiblemente de 100 a 10.000 unidades por/kg de peso corporal, más preferiblemente de 200 a 5000 unidades/kg de peso corporal, incluso más preferiblemente de 500 a 2000 unidades por/kg, y aún más preferiblemente de 1.000 a 1.500 unidades por/kg.

40 Típicamente, la dosis del agente terapéutico será la cantidad normal del agente terapéutico que se administra típicamente en ausencia de glucosaminoglucano si se desea obtener una cantidad global mayor de agente suministrado a la diana o será menor de la cantidad normal. Por tanto, típicamente puede ser la mitad, un cuarto, un quinto, una décima parte o menos de la cantidad que se habría administrado en ausencia de glucosaminoglucano. Puede ser, por ejemplo, menor del 60 %, preferiblemente menor del 30 %, más preferiblemente menor del 15 % e
45 incluso más preferiblemente menor del 5 % de la cantidad que se habría dado en ausencia de glucosaminoglucano. La cantidad de agente puede ser, por ejemplo, igual que la de glucosaminoglucano. La cantidad de veces al día, semana o mes que se administra el agente terapéutico en comparación con la ausencia de glucosaminoglucano también puede reducirse tal como a la mitad, una cuarta parte o más.

50 Se administrará una cantidad terapéuticamente eficaz del agente terapéutico. Por tanto, teniendo en cuenta la presencia del glucosaminoglucano la cantidad de agente terapéutico será terapéuticamente eficaz. La dosis del agente terapéutico puede determinarse de acuerdo con diversos parámetros, especialmente de acuerdo con la sustancia usada; la edad, peso y afección del paciente a tratarse; la vía de administración; y el régimen requerido. Un médico será capaz de determinar la vía requerida de administración y la dosificación para cualquier paciente
55 particular. Una dosis diaria típica es de aproximadamente 0,1 a 50 mg por kg de peso corporal, de acuerdo con la actividad del agente terapéutico específico, la edad, peso y afecciones del paciente a tratarse, el tipo de trastorno. Preferiblemente, niveles de dosificación diaria son de 5 mg a 2 g. Sin embargo, las dosificaciones dependerán del agente terapéutico particular.

60 La longitud de tratamiento puede ser típicamente desde un día, una semana, dos semanas, un mes, seis meses, un año o más. En muchos casos, el sujeto permanecerá con los medicamentos de la invención de forma permanente o durante periodos prolongados. Éste puede ser, en particular, el caso en que el sujeto tiene un defecto genético, tal como cuando el sujeto tiene fibrosis quística o una deficiencia de inhibidor de α_1 -antitripsina, y por tanto tiene permanentemente la afección. Éste puede ser también el caso en que uno de los factores causantes en el trastorno
65 a tratarse es algo a lo que el sujeto está continuamente expuesto y no puede evitarse, o no desea minimizar su exposición a ello. El sujeto puede ser un fumador de tabaco, pero no renuncia a fumar tabaco. En casos en que el

agente terapéutico es insulina o un anticonceptivo, también puede administrarse durante periodos prolongados.

5 En casos en que el trastorno respiratorio es de duración más corta, o sucede periódicamente, la longitud de administración puede ser más corta y puede estar ligada a la duración del trastorno. Por tanto, por ejemplo, cuando la afección es un catarro o gripe, una vez se ha resuelto, puede cesarse o reducirse la administración del medicamento. El programa de administración puede coordinarse de modo que se administren niveles mayores de los medicamentos, o comience el inicio de la administración, en momentos en que el trastorno tiene gravedad aumentada. Por tanto, en trastornos respiratorios tales como, por ejemplo, fibrosis quística o neumonía esto puede ser cuando el sujeto tiene un aumento en la obstrucción de las vías respiratorias, infección y/o inflamación. El medicamento también puede darse antes de ejercicio u otro esfuerzo físico.

15 Preferiblemente, los medicamentos de la invención pueden administrarse mediante inhalación y por tanto se darán mediante la nariz o la boca. El suministro inhalado incluye suministro intranasal. También pueden administrarse mediante instilación, tal como a través de una vía respiratoria artificial. Con bien conocidos en la técnica métodos adecuados para formular y preparar medicamentos a administrarse mediante inhalación, instilación y por vía intranasal y pueden emplearse en la presente invención. Para terapia de inhalación, intranasal o de instilación, el medicamento puede estar en una solución útil para administración por nebulizador u otro dispositivo de aerosol líquido, inhaladores de dosis medida, o en una forma adecuada para un inhalador de polvo seco. El medicamento puede estar presente en un envase blíster o cápsula rompible. Los dispositivos adecuados para administrar los medicamentos de la invención incluyen en algunos casos, por ejemplo, cuando el sujeto es un niño, un espaciador que puede usarse junto con el inhalador para ayudar a asegurar el suministro eficaz.

25 En algunas realizaciones preferidas, los medicamentos de la presente invención pueden formularse como aerosoles. La formulación de aerosoles farmacéuticos es rutinaria para los expertos en la materia, véase, por ejemplo, Sciarra, J. en Remington's Pharmaceutical Sciences (*supra*). Los agentes pueden formularse como aerosoles de solución, aerosoles de dispersión o suspensión de polvos secos, emulsiones o preparaciones semisólidas. El aerosol puede suministrarse usando cualquier sistema propulsor conocido para los expertos en la materia. Los aerosoles pueden aplicarse al tracto respiratorio superior, por ejemplo, por inhalación nasal, o al tracto respiratorio inferior o a ambos. El glucosaminoglucano, sal o agente terapéutico puede suministrarse usando métodos de suministro de liposomas y nanopartículas. Los liposomas, particularmente liposomas catiónicos, pueden usarse en formulaciones de vehículo. Cuando el agente terapéutico está destinado a fines de terapia génica, puede adoptar la forma de, por ejemplo, un virus, liposoma u otro vector adecuado.

35 En casos en que el glucosaminoglucano y/o agente terapéutico se administran en forma de partículas o gotitas, el tamaño de partícula/gotita y/u otras propiedades de la partícula/gotita pueden elegirse para asegurar que las partículas se suministran a una región particular del tracto respiratorio. Por ejemplo, pueden diseñarse para alcanzar solamente las partes superiores o inferiores del tracto respiratorio. En casos en que el glucosaminoglucano, sal o agente terapéutico se suministra en una forma acuosa, preferiblemente la solución será isotónica para ayudar a asegurar el suministro eficaz al sujeto.

40 En muchas realizaciones, el tamaño de partícula del medicamento puede elegirse sobre la base de la parte deseada del tracto respiratorio a la que se desea administrar el medicamento. En particular, se cree que partículas con un diámetro de 10 μM son eficaces para alcanzar las partes inferiores del tracto respiratorio y, por tanto, pueden emplearse cuando dicho sitio es la diana deseada para los medicamentos. En realizaciones en que se desea suministrar el medicamento a las partes inferiores del tracto respiratorio, tal como los alvéolos, por ejemplo, el diámetro de las partículas administradas puede ser de menos de 10 μM , preferiblemente menos de 8 μM , más preferiblemente menos de 6 μM e incluso más preferiblemente menos de 4 μM . En una realización preferida, las partículas pueden tener un diámetro de 3 μM o menos y más preferiblemente pueden tener un diámetro de 2 μM o menos. En una realización especialmente preferida, las partículas tendrán un diámetro de 3 a 5 μM . En algunos casos, las partículas administradas pueden ser de menos de 1000 nm, preferiblemente menos de 500 nm, más preferiblemente menos de 250 nm y aún más preferiblemente menos de 100 nm de diámetro. Los tamaños pueden referirse a partículas de materia sólida o gotitas de soluciones y suspensiones.

55 El tamaño de las partículas necesario para que penetren en una parte específica del tracto respiratorio será conocido en la técnica y, por tanto, el tamaño de partícula puede elegirse para adecuarse al tamaño diana. Pueden usarse técnicas tales como molienda para producir las partículas muy pequeñas necesarias. En algunos casos, la parte deseada del tracto respiratorio puede ser el tracto respiratorio superior y, por tanto, pueden emplearse tamaños de partícula más grandes. La densidad de las partículas y su forma también pueden elegirse para facilitar su suministro al sitio deseado.

60 En casos en que el medicamento tiene que administrarse mediante la nariz puede estar, por ejemplo, en forma de pulverización nasal. La pulverización puede administrarse, por ejemplo, usando un atomizador o nebulizador. En algunos casos, el medicamento puede estar en forma de gotas nasales. Éstas pueden administrarse usando, mediante, un cuentagotas de medicina. Para análisis adicional sobre formas nasales de dosificación, véase Remington's Pharmaceutical Sciences (*Supra*). Los medicamentos administrados mediante la nariz pueden incluir

reguladores del pH, emulsionantes o agentes dispersantes, conservantes, tensioactivos, agentes gelificantes, o agentes tamponantes. Más preferiblemente la forma nasal de dosificación será isotónica con las secreciones nasales.

5 Los medicamentos para su uso de acuerdo con la presente invención pueden incluir, además de los ingredientes activos, un excipiente, vehículo, tampón, estabilizante farmacéuticamente aceptable u otros materiales bien conocidos para los expertos en la materia. En particular, pueden incluir un excipiente farmacéuticamente aceptable. Dichos materiales deben ser no tóxicos y no deben interferir con la eficacia del ingrediente activo. La naturaleza precisa del vehículo u otro material dependerá de la vía de administración. Se describen vehículos farmacéuticos adecuados en Remington's Pharmaceutical Sciences (*supra*).

10 Los medicamentos pueden incluir diversos constituyentes para optimizar su idoneidad para la vía particular de suministro elegida. La viscosidad de los medicamentos puede mantenerse a un nivel deseado usando un agente espesante farmacéuticamente aceptable. Los agentes espesantes que pueden usarse incluyen metilcelulosa, goma xantana, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carbómero, poli(alcohol vinílico), alginatos, goma arábiga, quitosanas y combinaciones de los mismos. La concentración del agente espesante dependerá del agente seleccionado y la viscosidad deseada.

15 En algunas realizaciones, y en particular cuando tiene que usarse suministro intranasal, los medicamentos pueden comprender un humectante. Esto puede ayudar a reducir o prevenir la deshidratación de la membrana mucosa y a prevenir la irritación de las membranas. Humectantes adecuados incluyen sorbitol, aceite mineral, aceite vegetal y glicerol; agentes calmantes; acondicionadores de membrana; edulcorantes; y combinaciones de los mismos.

20 Los medicamentos pueden comprender un tensioactivo. Los tensioactivos adecuados incluyen tensioactivos no iónicos, aniónicos y catiónicos. Ejemplos de tensioactivos que pueden usarse incluyen, por ejemplo, derivados de polioxietileno de ésteres parciales de ácido graso de anhídridos de sorbitol, tales como, por ejemplo, Tween 80, Estearato de Polioxilo 40, Estearato de Polioxietileno 50, fusidatos, sales biliares y Octoxinol.

25 Los medicamentos de la presente invención pueden suministrarse mediante cualquier dispositivo adaptado para introducir una o más composiciones terapéuticas en el tracto respiratorio superior y/o inferior. En algunas realizaciones preferidas, los dispositivos de la presente invención pueden ser inhaladores de dosis medida. Los dispositivos pueden adaptarse para suministrar las composiciones terapéuticas de la invención en forma de una bruma finamente dispersada de líquido, espuma o polvo. El dispositivo puede usar un efecto piezoeléctrico o vibración ultrasónica para desalojar el polvo unido sobre una superficie tal como una cinta para generar bruma adecuada para inhalación. Los dispositivos pueden usarse cualquier sistema propulsor conocido para los expertos en la materia incluyendo, aunque sin limitación, bombas, gas licuado, gas comprimido y similares.

30 Los dispositivos de la presente invención típicamente comprenden un recipiente con una o más válvulas a través de las cuales viaja el flujo de composición terapéutica y un accionador para controlar el flujo. Los dispositivos adecuados para su uso en la presente invención pueden observarse en, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences (*supra*). Los dispositivos adecuados para administrar los medicamentos de la invención incluyen inhaladores y nebulizadores u otros dispositivos de aerosol líquido tales como los típicamente usados para suministrar esteroides a asmáticos.

35 Están disponibles en el mercado diversos diseños de inhaladores y pueden emplearse para suministrar los medicamentos de la invención. Éstos incluyen el Accuhaler, Aerohaler, Aerolizer, Airmax, Autohaler, Clickhaler, Diskhaler, inhalador Easi-breathe, Fisonair, Integra, inhalador Jet, Miat-haler, inhalador Novolizer, inhalador Pulvinal, Rotahaler, Spacehaler, Spinhaler, inhalador Syncroner y Turbohaler. Se conocen en la técnica varias técnicas de formulación que producen partículas particularmente deseables y pueden emplearse. Por ejemplo, pueden emplearse las tecnologías de nanocristales, pulmosol y de pulmoesferas.

También se menciona una composición farmacéutica que comprende:

- 40 - un glucosaminoglucano, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo;
- 45 - un agente terapéutico; y
- 50 - un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

El excipiente puede ser cualquiera de los mencionados en este documento, o cualquiera de los vehículos. La composición puede adoptar la forma de cualquiera de los medicamentos analizados en este documento o cualquiera de las características o rasgos especificados en este documento para ellos. El agente terapéutico y el glucosaminoglucano o sal pueden ser cualquiera de los analizados en este documento.

Kits

65 También se menciona un kit que comprende:

- un glucosaminoglucano, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo;
- instrucciones para la administración del glucosaminoglucano o sal como se describe en este documento a un sujeto por inhalación, por vía intranasal y/o mediante instilación, donde el sujeto se está tratando con un agente terapéutico que también se está administrando por inhalación, por vía intranasal y/o mediante instilación; y

5

También se menciona un kit que comprende:

- un agente terapéutico;
- instrucciones para la administración del agente terapéutico a un sujeto por inhalación, por vía intranasal y/o mediante instilación donde el sujeto se está tratando con un glucosaminoglucano, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo como se describe en este documento que se está administrando por inhalación, por vía intranasal y/o mediante instilación; y
- embalaje.

10

15

También se menciona un kit que comprende:

- un glucosaminoglucano, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo;
- instrucciones para la administración del glucosaminoglucano o sal como se describe en este documento a un sujeto por inhalación, por vía intranasal y/o mediante instilación donde el sujeto se está tratando con un agente terapéutico que se está administrando por inhalación, por vía intranasal y/o mediante instilación y los dos se administran secuencialmente, de forma simultánea o por separado; y
- embalaje.

20

25

También se menciona un kit que comprende:

- un agente terapéutico;
- instrucciones para la administración del agente terapéutico a un sujeto por inhalación, por vía intranasal y/o mediante instilación donde el sujeto se está tratando con un glucosaminoglucano, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo como se describe en este documento que se está administrando por inhalación, por vía intranasal y/o mediante instilación y los dos se administran secuencialmente, de forma simultánea o por separado; y
- embalaje.

30

35

El sujeto estará padeciendo un trastorno o enfermedad respiratoria que comprende niveles y/o viscosidad aumentada de mucosidad u otras secreciones pulmonares, donde la enfermedad o trastorno se selecciona entre limitación crónica del flujo de aire (CAL), neumonía, sinusitis, congestión nasal, fibrosis quística, asma, bronquitis, traqueobronquitis, bronquiectasia, tuberculosis, infección fúngica, infección vírica o una infección del tracto respiratorio.

40

Las instrucciones de los kits pueden adoptar la forma de una etiqueta en el embalaje. El kit puede comprender adicionalmente medios para administrar el glucosaminoglucano o sal y/o el agente tal como cualquiera de los analizados en este documento. El agente, sujeto, método de administración y cualquiera de los otros parámetros del kit pueden ser como se describe en otra parte en este documento.

45

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1: Ensayo de barrera en fluorómetro Victor

50

Se descongelaron muestras de esputo de CAL a temperatura ambiente y se homogeneizaron usando una jeringa (sin aguja). Las muestras se dividieron y se pesaron las partes (0,12-0,20 g) en tubos pequeños de fondo redondo. Los tubos se centrifugaron en una microfuga para sedimentar el esputo. Se añadió mucolítico al esputo en una base del 10 % de volumen a peso (por ejemplo, 13 µl/0,13 g de esputo). El mucolítico, por lo tanto, se diluyó en un factor de 10 tras la adición de esputo. Los mucolíticos evaluados fueron DNasa (a una concentración de 2,9 µg/ml de reserva de 2500 unidades por mg de actividad) y heparina no fraccionada (a una concentración de 10 mg/ml de una reserva de 160 USP/mg - se usó una sal sódica de heparina de mucosa intestinal porcina de Calbiochem, número de catálogo 375095). Se trató una parte de control del esputo con PBS en una base del 10 % de volumen a peso. También se realizó un control adicional con el no glucosaminoglucano sulfato de dextrano (a una concentración de 10 mg/ml - se usó una sal sódica de dextrano de sigma, número de catálogo D-7307). El mucolítico se mezcló minuciosamente con el esputo agitándolo en vórtice y pasándolo arriba y abajo en una aguja de calibre 19.

55

60

Los pocillos inferiores de una cámara Transwell contenían 25 µl de solución salina tamponada con fosfato y éstos se separaron de los pocillos superiores por un filtro de policarbonato de 8 µm de tamaño de poro (colocado con el lado brillante hacia abajo). La sección superior de la cámara se puso sobre la parte superior del filtro y se roscó hacia abajo fuertemente. Se sonicaron perlas fluorescentes modificadas con carboxilato (F-8811, Molecular Probes) durante 5 min para dispersarlas y se añadieron las perlas a muestras de esputo en una relación 1:1, por ejemplo 150

65

5 μ l de perlas añadidas a 0,15 g de muestra de esputo. La mezcla se agitó en vórtice para mezclarla y se añadieron 20 μ l de cada muestra a los pocillos superiores de la cámara. Cada muestra se añadió a la cámara por cuadruplicado. La cámara se centrifugó durante 5 min a 1000 rpm para retirar las burbujas de aire, después se colocó dentro de una bolsa de plástico negra y se incubó en una cámara húmeda a 37 °C, 900 rpm, durante 4 h.

10 Después de la incubación, se centrifuga la cámara durante 5 min a 1000 rpm para empujar a las perlas que han migrado hasta el fondo de los pocillos inferiores. La cámara superior y la junta se retiraron en una pieza para minimizar las filtraciones. Los contenidos de los pocillos inferiores (25 μ l) se transfirieron a una placa Fluoro-NUNC y se añadieron 175 μ l de PBS por pocillo. La placa se leyó usando fluorómetro Víctor con el protocolo 'Fluospheres' (excitación 485 nm, emisión 535 nm).

15 Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 1. Los efectos mucolíticos de la heparina fueron mayores y menos variables que los de DNasa. Un ensayo de comparaciones múltiples de Bonferroni mostró que el efecto de 10 mg/ml de heparina era significativamente mayor que el del control de PBS ($P < 0,01$). Sin embargo, los efectos de DNasa y 10 mg/ml de sulfato de dextrano (control negativo) no fueron significativamente diferentes en comparación con el control de PBS ($P > 0,05$).

20 También se evaluó el efecto de sulfato de condroitina sobre el transporte de microesferas en esputo de CF usando las mismas condiciones que las descritas anteriormente. Se ensayó una mezcla 70:30 de condroitinas A y C a concentraciones de 0, 0,1, 1 y 10 mg/ml (se usó una sal sódica de sulfato de condroitina A y C de tráquea bovina obtenida de sigma, número de catálogo C-3788). Se ejecutó de nuevo un control que contenía esputo tratado con PBS en solitario. Los resultados obtenidos se muestran en el panel inferior de la Figura 1. Se descubrió que el sulfato de condroitina aumentaba significativamente el transporte de las microesferas.

25 **Ejemplo 2: Imágenes por microscopía de fuerza atómica (AFM) de ADN**

30 Se trató ADN de timo de ternero (0,1 mg/ml) con heparina a diversas concentraciones (0,1, 1, 10 y 100 μ g/ml). Se prepararon soluciones en agua libre de DNasa y RNasa filtrada a 0,2 μ m. Se añadió 10:1 de muestra mica moscovita rubí recién escindida y se secó antes de las imágenes por AFM. Se realizó AFM en aire condiciones ambientales usando un microscopio con sonda de barrido TopoMetrix TMX2000 (ThermoMicroscopes, Bicester, RU) con un detector piezoeléctrico de trípode de 70'70'12 mm. Las mediciones de topografía, en modo de contacto, se hicieron usando un voladizo de nitruro de silicio con forma en "V" (longitud 200 nm, constante de resorte nominal (K) 0,21 Nm⁻¹; n.º de parte 1530-00, ThermoMicroscopes, Santa Clara, California, EEUU) que albergaba una punta de perfil convencional integrada.

35 Los resultados se muestran en la Figura 2 y Figura 3. En la Figura 2, Panel A = 0,1 mg/ml de ADN y Panel B = 0,1 mg/ml de ADN + 0,1 mg/ml de heparina. La adición de heparina al ADN demostró alterar la estructura de la red de ADN, aumentando el tamaño de poro promedio de 180 (SD 30) μ m a 780 (SD 150) μ m.

40 La Figura 3 muestra los resultados con concentraciones inferiores de heparina. El Panel A muestra los resultados para ADN no tratado; Panel B para ADN tratado con 0,1 μ g/ml de heparina; Panel C para ADN tratado con 1 μ g/ml de heparina; y Panel D para ADN tratado con 10 μ g/ml de heparina.

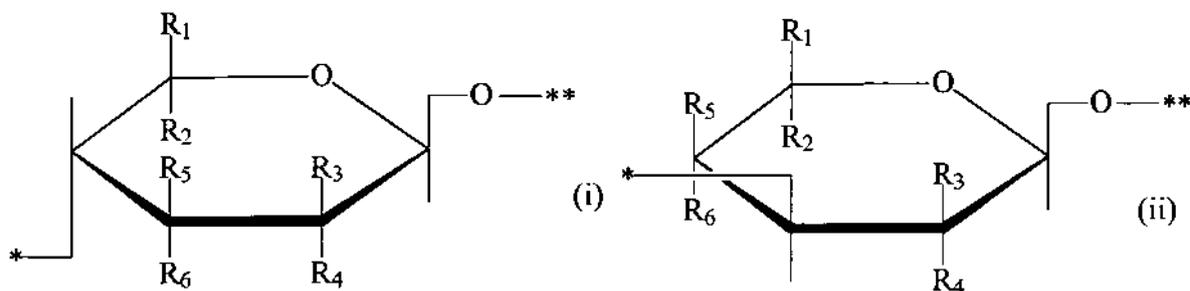
REIVINDICACIONES

1. Un glucosaminoglucano seleccionado entre sulfatos de condroitina A a E, heparina, sulfato de heparina, heparán, sulfato de heparán y sulfato de queratán o una sal fisiológicamente aceptable de dicho glucosaminoglucano para su uso en un método para tratar a un sujeto mamífero con un trastorno o enfermedad respiratoria que comprende niveles y/o viscosidad aumentada de mucosidad u otras secreciones pulmonares, donde la enfermedad o trastorno se selecciona entre limitación crónica del flujo de aire (CAL), neumonía, sinusitis, congestión nasal, fibrosis quística, asma, bronquitis, traqueobronquitis, bronquiectasia, tuberculosis, infección fúngica, infección vírica o una infección del tracto respiratorio, en el que:
- el sujeto se está tratando con un agente terapéutico;
 - el glucosaminoglucano o sal y el agente terapéutico se administran mediante inhalación, por vía intranasal y/o mediante instilación;
 - el agente tiene que suministrarse al tracto respiratorio;
 - dicho glucosaminoglucano o sal del mismo tiene un peso molecular promedio de 12 a 18 kd;
 - la mucosidad o las otras secreciones pulmonares contiene ADN genómico extracelular que está comprometiendo la función pulmonar; y
 - el glucosaminoglucano aumenta el suministro del agente terapéutico.
2. Un agente terapéutico para su uso en un método para tratar a un sujeto mamífero con un trastorno o enfermedad respiratoria que comprende niveles y/o viscosidad aumentada of mucosidad u otras secreciones pulmonares, donde la enfermedad o trastorno se selecciona entre limitación crónica del flujo de aire (CAL), neumonía, sinusitis, congestión nasal, fibrosis quística, asma, bronquitis, traqueobronquitis, bronquiectasia, tuberculosis, infección fúngica, infección vírica o una infección del tracto respiratorio, en el que:
- se administra al sujeto también un glucosaminoglucano seleccionado entre sulfatos de condroitina A a E, heparina, sulfato de heparina, heparán, sulfato de heparán y sulfato de queratán o una sal fisiológicamente aceptable de dicho glucosaminoglucano;
 - el glucosaminoglucano o sal y el agente terapéutico se administran mediante inhalación, por vía intranasal y/o mediante instilación;
 - el agente tiene que suministrarse al tracto respiratorio;
 - dicho glucosaminoglucano o sal del mismo tiene un peso molecular promedio de 12 a 18 kd;
 - la mucosidad o las otras secreciones pulmonares contiene ADN genómico extracelular que está comprometiendo la función pulmonar; y
 - el glucosaminoglucano aumenta el suministro del agente terapéutico.
3. Un glucosaminoglucano para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o un agente terapéutico para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el sujeto tiene una infección del tracto respiratorio.
4. Un glucosaminoglucano o agente terapéutico para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la infección es una infección bacteriana o vírica.
5. Un glucosaminoglucano o agente terapéutico para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la infección vírica es gripe o catarro.
6. Un glucosaminoglucano para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 5 o un agente terapéutico para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en el que el sujeto tiene limitación crónica del flujo de aire (CAL).
7. Un glucosaminoglucano para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 6 o un agente terapéutico para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en el que el sujeto es un ser humano.
8. Un glucosaminoglucano para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 7 o un agente terapéutico para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en el que el glucosaminoglucano o la sal fisiológicamente aceptable comprende unidades repetitivas de disacárido de fórmula general (1)



en la que:

- cada A es igual o diferente y representa un resto de fórmula (i) o (ii)

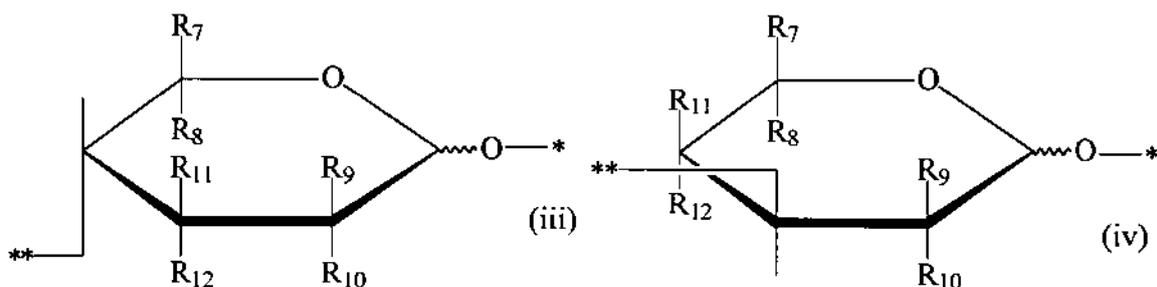


en la que:

- 5
- uno de R_1 y R_2 es hidrógeno, y el otro es $-CO_2H$, $-SO_3H$ o $-CH_2OR$ en la que R es hidrógeno o $-SO_3H$;
 - uno de R_3 y R_4 es hidrógeno, y el otro es $-OR$ en la que R es hidrógeno o SO_3H ;
 - uno de R_5 y R_6 es hidrógeno, y el otro es $-OH$;
 - * representa un enlace directo a un átomo de hidrógeno adyacente o resto B; y
 - ** representa un enlace directo a un resto B adyacente;

10

cada B es igual o diferente y representa un resto de fórmula (iii) o (iv)



15 en la que:

- 20
- uno de R_7 y R_8 es hidrógeno y el otro es $-CH_2OH$ o $-CH_2OSO_3H$;
 - uno de R_9 y R_{10} es hidrógeno y el otro es $-NHAc$, $-NH_2$ o $-NHSO_3H$;
 - uno de R_{11} y R_{12} es hidrógeno y el otro es $-OH$ o $-OSO_3H$;
 - ~~~~~ indica un enlace en una orientación estereoquímica;
 - * representa un enlace directo a un átomo de hidrógeno o un resto A adyacente; y
 - ** representa un enlace directo a un resto A adyacente.

25 9. Un glucosaminoglucano para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 8 o un agente terapéutico para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, en el que el glucosaminoglucano es:

- 30
- (a) una heparina o un derivado de la misma; o
 - (b) sulfato de condroitina A, sulfato de condroitina C, sulfato de condroitina D, sulfato de condroitina E, sulfato de queratán, sulfato de heparán o un derivado de cualquiera de los mismos.

35 10. Un glucosaminoglucano para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 9 o un agente terapéutico para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, en el que se usa la sal sódica de heparina o sulfato de heparina.

40 11. Un glucosaminoglucano para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 10 o un agente terapéutico para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, en el que el glucosaminoglucano o sal:

- (a) conserva actividad anti-coagulante; y/o
- (b) no se ha sometido a fragmentación y/o despolimerización.

12. Un glucosaminoglucano para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 11 o un agente terapéutico para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11, en el que la relación de la cantidad

de glucosaminoglucano o sal con respecto a la cantidad de fármaco terapéutico administrado es de 500:1 a 1:500.

13. Un glucosaminoglucano o agente terapéutico para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la relación es de 25:1 a 1:25.

14. Un glucosaminoglucano para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 13 o un agente terapéutico para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 13, en el que

- (a) el glucosaminoglucano o sal y el agente terapéutico se administran a la vez;
- (b) el glucosaminoglucano o sal se administra antes o después del agente terapéutico; y/o
- (c) el glucosaminoglucano o sal y el agente terapéutico se administran como medicamentos separados.

15. Un glucosaminoglucano para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 14 o un agente terapéutico para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 14, en el que el agente terapéutico se selecciona entre un broncodilatador, un mucolítico, un mucocinético, un anti-inflamatorio, un inhibidor de proteasa, α 1-antitripsina, un mucorregulador, un agente anti-patogénico, un vector de terapia génica y un antioxidante y un esteroide.

16. Un glucosaminoglucano o agente terapéutico para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el agente anti-patogénico es un antibiótico, un agente antivírico o un agente antifúngico.

17. Un glucosaminoglucano o agente terapéutico para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el inhibidor de proteasa se selecciona entre un inhibidor de elastasa, una catepsina o una metaloproteinasa de matriz (MMP).

18. Un glucosaminoglucano para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 17 o un agente terapéutico para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 17, en el que el sujeto tiene un FEV1 de menos del 75 % del valor esperado para un sujeto equivalente que no tiene el trastorno.

19. Un glucosaminoglucano para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 18 o un agente terapéutico para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 18, en el que la enfermedad o trastorno respiratorio se caracteriza por hipersecreción de mucosidad o viscosidad elevada de la mucosidad.

20. Un glucosaminoglucano para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 19 o un agente terapéutico para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 19, en el que el medicamento es un polvo seco.

21. Productos que comprenden un glucosaminoglucano seleccionado entre sulfatos de condroitina A a E, heparina, sulfato de heparina, heparán, sulfato de heparán y sulfato de queratán, o una sal fisiológica de dicho glucosaminoglucano y un agente terapéutico para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de un sujeto humano con un trastorno o enfermedad respiratorios que comprende niveles y/o viscosidad aumentados de mucosidad u otras secreciones pulmonares, donde la enfermedad o trastorno se selecciona entre limitación crónica del flujo de aire (CAL), neumonía, sinusitis, congestión nasal, fibrosis quística, asma, bronquitis, traqueobronquitis, bronquiectasia, tuberculosis, infección fúngica, infección vírica o una infección del tracto respiratorio, en los que:

- el glucosaminoglucano o sal y el agente terapéutico tienen que administrarse mediante inhalación, por vía intranasal y/o mediante instilación;
- el glucosaminoglucano o sal son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 9 a 12 y tienen un peso molecular promedio de 12 a 18 kd;
- el agente tiene que suministrarse al tracto respiratorio;
- la mucosidad o las otras secreciones pulmonares contiene ADN genómico extracelular que está comprometiendo la función pulmonar; y
- el glucosaminoglucano aumenta el suministro del agente terapéutico.

22. Uso de un glucosaminoglucano seleccionado entre sulfatos de condroitina A a E, heparina, sulfato de heparina, heparán, sulfato de heparán y sulfato de queratán o una sal fisiológicamente aceptable de dicho glucosaminoglucano para la fabricación de un medicamento para tratar a un sujeto mamífero con un trastorno o enfermedad respiratorios que comprende niveles y/o viscosidad aumentados de mucosidad u otras secreciones pulmonares, donde la enfermedad o trastorno se selecciona entre limitación crónica del flujo de aire (CAL), neumonía, sinusitis, congestión nasal, fibrosis quística, asma, bronquitis, traqueobronquitis, bronquiectasia, tuberculosis, infección fúngica, infección vírica o una infección del tracto respiratorio, en el que:

- el sujeto se está tratando con un agente terapéutico;
- el glucosaminoglucano o sal y el agente terapéutico tienen que administrarse mediante inhalación, por vía intranasal y/o mediante instilación;
- el agente tiene que suministrarse al tracto respiratorio;

- dicho glucosaminoglucano o sal del mismo tiene un peso molecular promedio de 12 a 18 kd;
- la mucosidad o las otras secreciones pulmonares contiene ADN genómico extracelular que está comprometiendo la función pulmonar; y
- el glucosaminoglucano aumenta el suministro del agente terapéutico.

5
23. Uso de un agente terapéutico para la fabricación de un medicamento para tratar a un sujeto mamífero con un trastorno o enfermedad respiratorios que comprende niveles y/o viscosidad aumentados de mucosidad u otras secreciones pulmonares, donde la enfermedad o trastorno se selecciona entre limitación crónica del flujo de aire (CAL), neumonía, sinusitis, congestión nasal, fibrosis quística, asma, bronquitis, traqueobronquitis, bronquiectasia, tuberculosis, infección fúngica, infección vírica o una infección del tracto respiratorio, en el que:

- se administra al sujeto también un glucosaminoglucano seleccionado entre sulfatos de condroitina A a E, heparina, sulfato de heparina, heparán, sulfato de heparán y sulfato de queratán o una sal fisiológicamente aceptable de dicho glucosaminoglucano;
- el glucosaminoglucano o sal y el agente terapéutico tienen que administrarse mediante inhalación, por vía intranasal y/o mediante instilación;
- el agente tiene que suministrarse al tracto respiratorio;
- dicho glucosaminoglucano o sal del mismo tiene un peso molecular promedio de 12 a 18 kd;
- la mucosidad o las otras secreciones pulmonares contiene ADN genómico extracelular que está comprometiendo la función pulmonar; y
- el glucosaminoglucano aumenta el suministro del agente terapéutico.

24. Productos para su uso de acuerdo con la reivindicación 21 o un uso de acuerdo con la reivindicación 22 o 23 en los que:

- el agente terapéutico es como se define en cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14; y/o
- la relación de glucosaminoglucano o sal con respecto a agente terapéutico es como se define en la reivindicación 12 o 13.

25. Productos para su uso de acuerdo con la reivindicación 21 o 24 o uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24, en los que el sujeto es como se define en cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7.

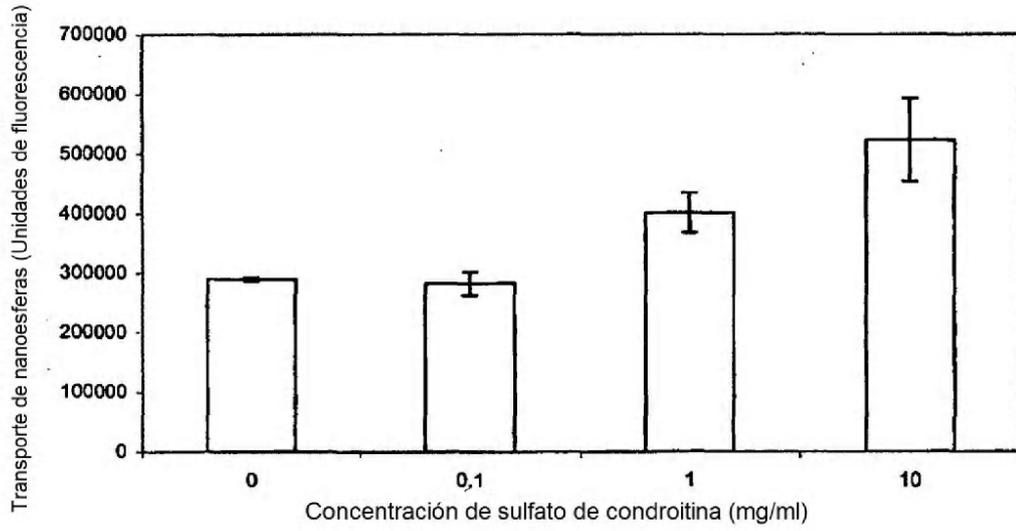
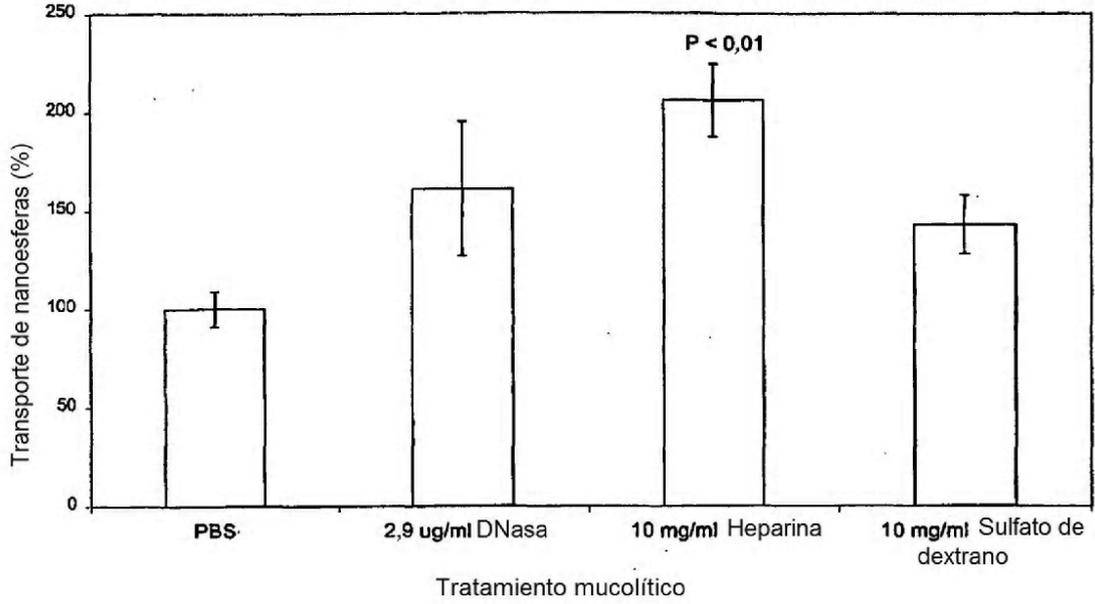


FIGURA 1

FIGURA 2

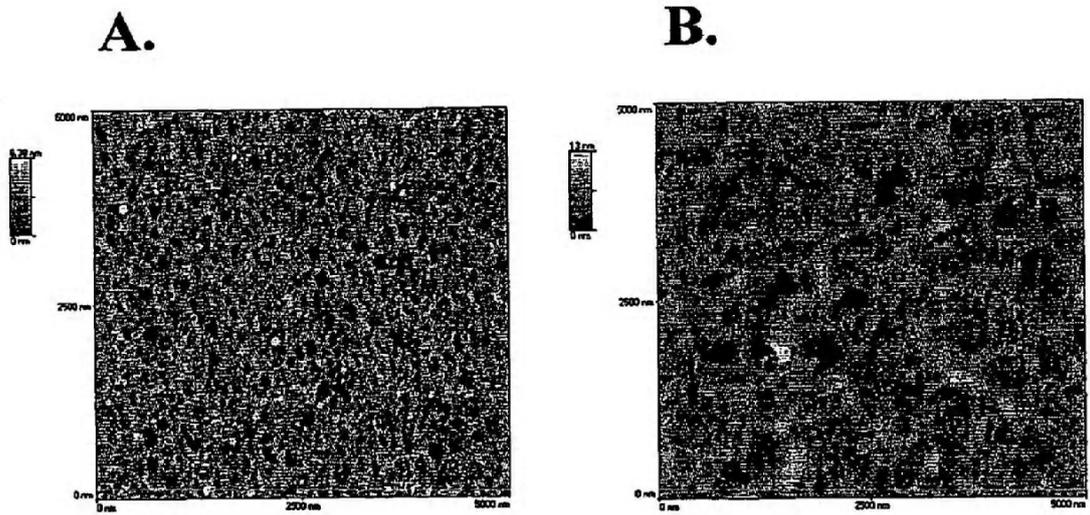
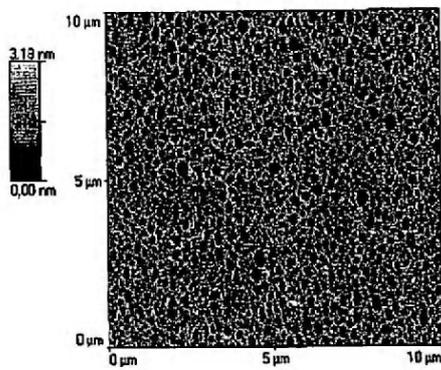
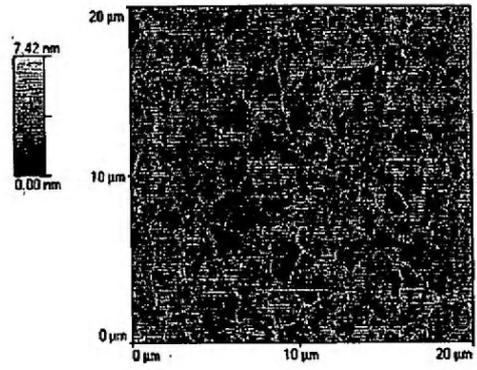


FIGURA 3

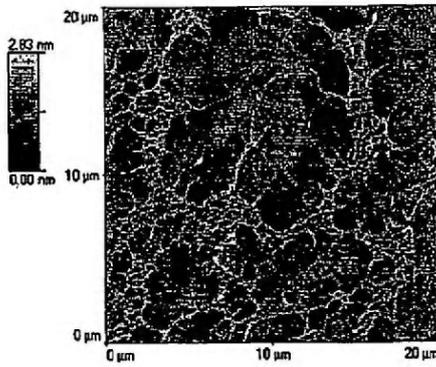
A.



B.



C.



D.

