(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 624 710**

(51) Int. CI.:

A61K 31/381 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2012 E 15168972 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017 EP 2959899**

(54) Título: **Uso de zileutón en el tratamiento de pólipos nasales en pacientes con fibrosis quística**

(30) Prioridad:

23.08.2011 US 201161526440 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.07.2017

(73) Titular/es:

CORNERSTONE THERAPEUTICS INC. (50.0%)
1255 Crescent Green Drive Suite 250
Cary, North Carolina 27518, US y
HAN, JOSEPH K. (50.0%)

(72) Inventor/es:

HAN, JOSEPH K. y
DELL'ANNA, CARMEN

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de zileutón en el tratamiento de pólipos nasales en pacientes con fibrosis quística

Solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica prioridad a la Solicitud Provisional de Estados Unidos n.º 61/526.440, presentada el 23 de agosto de 2011

Antecedentes de la invención

La fibrosis quística (FQ) es el trastorno recesivo autosómico más común que da lugar a morbilidad y mortalidad entre los caucásicos, afectando a aproximadamente 30.000 niños y adultos en los Estados Unidos. Los pacientes adultos (de 18 años o mayores) con FQ se ha estimado que representan aproximadamente el 47 % de este total en 2009, o aproximadamente 14.000 personas (Taniguchi y col., *Allergology International*, 57:313-320, 2008 y página web de la Fundación de la Fibrosis Quística). La fibrosis quística está causada por mutaciones en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la FQ (RTFQ) que codifica para una proteína que funciona como un canal de cloruro regulado por el monofosfato de adenosina cíclico (Henriksson y col., *Chest,* 121:40-47, 2002). La función anormal de esta proteína da como resultado una conductancia anormal a lo largo de la membrana apical de las células epiteliales del pulmón, el páncreas, las glándulas sudoríparas, el hígado, las glándulas salivales, el colon y la mucosa nasal (Henriksson y col., 2002). La disfunción resultante de la interfaz de la mucosa del tracto respiratorio superior se manifiesta clínicamente como una manifestación otorrinolaringológica frecuente de la FQ, que incluye la rinosinusitis crónica y la poliposis nasosinusal (Claeys y col., *Clin. Exp. Allergy*, 35:467-472, 2005). Si bien estos trastornos no llegan a ser mortales, causan una morbilidad considerable y afectan negativamente a la calidad de vida de muchos pacientes con FQ debido a la sintomatología (Pimenta y col., *Intl. Arch. Otorhinolaryngol*., 12:552-558, 2008).

Los pólipos nasales son masas polipoides que surgen principalmente como crecimientos excesivos a partir de las membranas de la mucosa de la nariz y los senos paranasales y son frecuentemente fácilmente movibles e insensibles. Los pólipos antrocoanales surgen en los senos maxilares y típicamente son únicos y unilaterales, mientras que los pólipos etmoidales surgen en los senos etmoidales y típicamente son múltiples y bilaterales. Comparados con la población general, la prevalencia de los pólipos nasales (PN) es considerablemente mayor en los pacientes con FQ (Tabla 1), variando de un 32 a un 56 % de los pacientes (Henriksson y col., 2002; Coste y col., *Rhinology*, 33:152-156, 1995; Kerrebijn y col., Eur. Respir. J., 5:1239-42, 1992; Brihaye y col*., Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 28(2-3):141-147, 1994; Hadfield y col., *Clin. Otolaryngol Allied Sci.*, 25:19-22, 2000; DeGaudemar y col., *Rhinology*, 34:194-197, 1996; Jorissen y col., *Am. J. Respir. Crit. Care Med*., 159:1412-1416, 1999; Sakano y col., *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*, 71:41-50, 2007).

Tabla 1: Literatura que notifica la prevalencia de los pólipos nasales en pacientes con FQ

EDAD MEDIA (años)	INTERVALO DE EDADES (años)	PREVALENCIA (%)	REFERENCIA
13,5	13 meses-31 años	44	Coste *y col.,* 1995
26	17-40	44	Kerrebijn *y col.,* 1992
15	5-34	45	Brihaye *y col.,* 1994
28	16-58	37	Hadfield *y col.,* 2000
10	1-23	32	DeGaudemar *y col.,* 1996
18 ± 8	2-37	39	Henriksson y col., 2002
11,6 ± 6,6 (población total con FQ)	1-28	56	Jorissen *y col.,* 1999
N/D	< 2-15 años	36	Sekano *y col.,* 2007

Si bien los pólipos se notifican normalmente en niños con FQ con edades de 5-14 años, también pueden desarrollarse en pacientes con FQ mayores (Sheahan, RJ. Harvey y RJ Schlosser, *Nasal Polyps in Cystic Fibrosis.* Capítulo del libro *Nasal Polyps: pathogenesis, medical and surgical treatment*. 2010: 145-152; Kerrebijn y col., *Eur Respir J.* 1992; 5:1239-42; Hadfield y col., *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2000; 25:19-22; y Becker y col., *Am J Rhinol* 2007; 21:478-482), y se ha descrito una prevalencia de la poliposis nasosinusal en la población adulta y adolescente con FQ de hasta un 44-45 % (Kerrebijn y col., 1992 y Brihaye y col., *Int J Pediatr Otorhinolaryngo*l., enero 1994; 28(2-3):141-7). Por tanto, se estima que aproximadamente 6.000-7.000 adultos y niños de 12 años o mayoresen los Estados Unidos tienen pólipos nasales que complican la FQ.

En pacientes con FQ, el flujo de agua intracelular aumenta la viscosidad de la mucosa, conduciendo a una disfunción mucociliar, una estasis, y una obstrucción nasosinusal (Batsakis y E1-Naggar, *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 105:329-330, 1996). Esto predispone al paciente con FQ a una colonización bacteriana, principalmente por las especies *Pseudomonas* y *Staphylococcu*s, y da como resultado una infección crónica. Sin embargo, se desconoce la causa actual de los pólipos nasales en pacientes con fibrosis quística.

Los síntomas de la poliposis nasosinusal en la FQ incluyen la obstrucción nasal, la congestión nasal, la rinorrea, la sinusitis, la tos, la cefalea, el dolor facial, trastornos del sueño, la anosmia e infecciones secundarias (Pimenta y col., 2008; Hadfield y col., 2000; Sheahan y col., 2010; y Gysin y col., *Pediatr Pulmonol* 2000; 30:481-489). Estos síntomas se subestiman con frecuencia debido a la prioridad dada a las manifestaciones más graves de la fibrosis quística, tales como las infecciones pulmonares y la deficiencia nutricional (Pimenta y col., 2008). Puesto que los pacientes pueden adaptarse a sus síntomas nasosinusales, estos pueden seguir sin ser comunicados y, por tanto, sin ser tratados, a pesar del hecho de que las manifestaciones otorrinolaringológicas de esta enfermedad pueden interferir en la calidad de vida y pueden tener un papel en la progresión global de la FQ (Piment y col., 2008). Existe cierta evidencia de una correlación entre las anormalidades de las vías aéreas superiores y la enfermedad pulmonar en pacientes con FQ (Friedman y Stewart, *Am. J. Rhinol.*, 20:568-72, 2006), y los senos paranasales pueden servir como origen para infecciones pulmonares inducidas por *Pseudomonas aeruginosa* en la FQ (Fokkens y col., *Rhinology* 45; suppl. 20: 1-139). Esta asociación entre la colonización respiratoria por *Pseudomonas* y la presencia de poliposis nasal puede contribuir a un aumento de las tasas anuales de exacerbaciones agudas y hospitalizaciones observadas relacionadas con la fibrosis quística en algunos ensayos clínicos en pacientes con FQ con poliposis en comparación con pacientes con FQ sin poliposis (Cimmino y col., *Clin Otolaryngol* 2003; 28:125-132).

Los tratamientos médicos actuales empleados en la poliposis nasosinusal en la FQ incluyen los esteroides tópicos nasales, los esteroides orales, las irrigaciones nasales, los antibióticos, los descongestionantes, y los mucolíticos (Sheahan y col., 2010). En casos avanzados, el desbridamiento quirúrgico también puede ser necesario para eliminar los pólipos y restaurar la ventilación de los senos. Sin embargo, estos tratamientos son con frecuencia insatisfactorios.

Los corticoesteroides tópicos intranasales se han usado como monoterapia de largo plazo en casos leves o en combinación con corticoesteroides sistémicos y/o cirugía en los casos más graves (Mygind y Lund, *Treat Respir Med.* 2006; 5:93-102). Cuando los pólipos en la FQ son pequeños, el uso de esteroides tópicos intranasales normalmente da como resultado una disminución temporal de los pólipos y una reducción de los síntomas asociados (Henriksson y col., 2002). Sin embargo, los esteroides bloquean la inflamación a un alto nivel y normalmente reducen de un modo temporal, si bien no los eliminan, estos pólipos nasales en pacientes con FQ. Es más, muchos pacientes con FQ con poliposis no responden normalmente a los esteroides en absoluto (McClay, *Nasal Polyps, E-medicine specialties review*, Actualizado: 22 Oct., 2008. http://emedicine.medscape.com/article/994274-treatment; y *Scadding, Curr Allergy Asthma Rep.* 2002; 2:494-9). De hecho, en el único ensayo prospectivo disponible en la literatura que evaluaba el tratamiento con corticoesteroides tópicos para pólipos nasales en pacientes adultos con FQ, no se observó ninguna mejora significativa de los síntomas en el grupo tratado con esteroides comparado con el grupo de tratamiento con placebo (Hadfield y col., *Rhinology.* 2000; 38:63-5). La históricamente escasa respuesta sintomática a los esteroides puede ser una de las razones por las que los programas de desarrollo clínico que han evaluado los esteroides tópicos en la poliposis nasal (es decir, furoato de mometasona, diproprionato de beclometasona) excluyeron a los pacientes con FQ de las poblaciones de estudio (Pär Stjärne y col., *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006; 132:179-185 y Small y col., *Allergy Clin Immu*nol 2005; 116:1275-81).

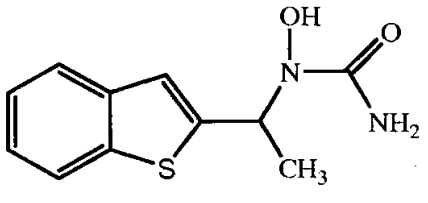
La administración de esteroides también tiene efectos secundarios potencialmente graves e indeseados. Cuando se administran por vía intranasal, los esteroides pueden causar un adelgazamiento de la mucosa nasal y la hemorragia posterior. Cuando se administran sistémicamente durante largos periodos de tiempo, los esteroides pueden tener efectos secundarios graves, que incluyen un aumento de la presión sanguínea, insomnio, agitación, psicosis, susceptibilidad aumentada a la infección, propensión a los hematomas, aumento de peso, osteoporosis y daño de las articulaciones, hiperglucemia y empeoramiento de la diabetes, cataratas, y debilidad muscular.

Debido a que los pólipos nasales en pacientes con FQ no responden normalmente a la terapia con esteroides estándar, con frecuencia es necesario el desbridamiento quirúrgico (Gysin y col., 2000). De hecho, la cirugía de pólipos es la segunda clase más común de operaciones efectuadas en pacientes con FQ (Henriksson y col., 2002). Sin embargo, debido a la alta tendencia de los pólipos a reproducirse (aproximadamente el 60 % de los pacientes tienen recurrencia sintomática en los 18 meses que siguen a la polipectomía), con frecuencia es necesaria una cirugía de senos repetida (que incluye la cirugía endoscópica) para proporcionar un alivio de los síntomas (Henriksson y col., 2002). Es más, los riesgos del desbridamiento incluyen daños oculares o cerebrales, la pérdida de líquido cefalorraquídeo, la pérdida del sentido del olfato y hemorragias nasales.

Por tanto, ningún fármaco antiinflamatorio actualmente aprobado para el tratamiento de los pólipos nasales ha tenido éxito en el tratamiento de los pacientes con pólipos nasosinusales que complican la fibrosis quística. Por consiguiente, los pólipos nasales en pacientes con fibrosis quística son un problema de importante interés clínico para el que no existen actualmente tratamientos eficaces.

Sumario de la invención

Sorprendentemente se ha encontrado ahora que el zileutón, la ((±)-1-(1-benzo[b]tien-2-iletil)-1-hidroxiurea), un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, puede usarse para tratar eficazmente los pólipos nasales en pacientes que tienen fibrosis quística. El zileutón tiene la siguiente estructura química:



(I)

La presente invención proporciona el tratamiento de pólipos nasales en un paciente que tiene fibrosis quística que comprende administrar a un paciente una cantidad eficaz de zileutón. En una realización, el paciente ha sido tratado previamente con un esteroide. En otro aspecto, la invención proporciona el zileutón para su uso en el tratamiento de los pólipos nasales en un paciente que tiene fibrosis quística en el que al paciente se le administra también un esteroide. En una realización, el esteroide se administra al paciente durante un período de tiempo suficiente para reducir el tamaño de los pólipos nasales en al menos un 50 %. En otra realización, la administración de zileutón se inicia tras la reducción del tamaño de los pólipos nasales del 50 %. En otra realización, la administración del esteroide y el zileutón es simultánea, y la administración de zileutón se continúa tras la reducción del tamaño de los pólipos nasales del 50 % durante un período de tiempo suficiente para mantener la reducción del tamaño de los pólipos. En otra realización adicional, el esteroide se administra durante un período de tiempo suficiente para reducir el tamaño de los pólipos nasales en al menos un 75 %, y la administración de zileutón se inicia tras la reducción del tamaño de los pólipos nasales del 75 %. En otra realización, el esteroide se administra durante un período de tiempo suficiente para reducir el tamaño de los pólipos nasales en al menos un 90 %, y la administración de zileutón se inicia tras la reducción del tamaño de los pólipos nasales del 90 %.

En otro aspecto, la invención proporciona el tratamiento de pólipos nasales en un paciente que tiene fibrosis quística que comprende i) desbridamiento de los pólipos nasales; y ii) administrar al paciente una cantidad eficaz de zileutón. En una realización, el tratamiento comprende además administrar una cantidad eficaz de un esteroide al paciente. En otra realización, el zileutón se administra durante un periodo de tiempo suficiente para reducir el riesgo de recurrencia de pólipos nasales.

En una realización, el zileutón está sustancialmente libre de (S)-zileutón. También como se describe en el presente documento, el zileutón se administra a una dosis de aproximadamente 450 miligramos a aproximadamente 2400 miligramos al día. De modo alternativo, el zileutón se administra a una dosis de aproximadamente 600 miligramos al día. En otro ejemplo más, el zileutón se administra a una dosis de aproximadamente 1200 miligramos al día. En otro ejemplo, el zileutón se administra a una dosis de aproximadamente 2400 miligramos al día.

En una realización, el zileutón se administra por vía oral. En otra realización, el zileutón se administra en forma de una única dosis diaria. En otra realización, el zileutón se administra dos veces al día. En otro ejemplo, el zileutón se administra durante al menos cuatro semanas.

En un ejemplo, el zileutón comprende el zileutón que es al menos un 70 % en peso de (R)-zileutón y un 10 % en peso o menos de (S)-zileutón, en el que dichos porcentajes están basados en el peso total de zileutón administrado.

En una realización, el esteroide es un esteroide para pulverización nasal. En otra realización, el esteroide para pulverización nasal es fluticasona, budesonida, flunisolida, mometasona, triamcinolona o beclometasona.

En otra realización, el esteroide es un esteroide oral. En una realización, el esteroide oral es prednisolona, prednisona, metilprednisolona o dexametasona.

En otro aspecto, la invención proporciona el zileutón de procedimientos para su uso en la reducción de la probabilidad de desarrollo de los pólipos nasales en un paciente que tiene fibrosis quística y una infección por *Pseudomona*s.

También se describe en el presente documento un procedimiento para reducir la probabilidad de desarrollo de los pólipos nasales en un paciente que tiene fibrosis quística que comprende evaluar si el paciente tiene una infección por *Pseudomonas* y, en el caso de que el paciente tenga una infección por Pseudomonas, administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de zileutón al paciente durante un período de tiempo suficiente para reducir la probabilidad de desarrollo de los pólipos nasales.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona tratamiento de los pólipos nasales en un paciente que tiene fibrosis quística mediante la administración a un paciente de una cantidad eficaz de zileutón. La invención se basa, al menos en

parte, en el sorprendente descubrimiento de que el zileutón se puede usar para reducir el tamaño de los pólipos nasales, el número de los pólipos nasales, y/o la gravedad de los síntomas de los pólipos nasales en un paciente que tiene fibrosis quística sin los efectos secundarios indeseados y las altas tasas de recurrencia asociadas a los tratamientos médicos actuales, tales como los esteroides y el desbridamiento quirúrgico.

El tratamiento de los pacientes con fibrosis quística con pólipos nasales incluye una monoterapia, por ejemplo, en la que el zileutón es el único agente farmacéuticamente activo que se está usando para tratar los pólipos nasales. Esta realización consiste esencialmente en administrar una cantidad eficaz de zileutón al paciente. "Consiste esencialmente en" es este contexto excluye la administración de esteroides y/o la intervención quirúrgica, si bien incluye otros tratamientos médicos, tales como la administración de otros agentes farmacéuticamente activos usados habitualmente en el tratamiento de sistemas de la fibrosis quística que no sean los pólipos nasales. En una realización, el paciente ha sido tratado previamente con esteroides, y el tratamiento con esteroides fue ineficaz. En otra realización, los pólipos nasales se caracterizan por la presencia de neutrófilos.

El zileutón se administra durante un período de tiempo suficiente para reducir el tamaño de los pólipos nasales y/o para reducir el número de los pólipos nasales en al menos un 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 %, o durante un período de tiempo suficiente para reducir el tamaño y/o el número de los pólipos nasales por debajo de los límites de detección. El tamaño y/o el número de los pólipos nasales se puede evaluar usando procedimientos bien conocidos por el experto habitual en la materia. Como ejemplo, los pólipos nasales se pueden clasificar en función de su tamaño y número en las fosas nasales derecha e izquierda en una escala de 0 a 3 (0 = sin pólipos; 1 = pólipo en el meato medio, que no llega bajo el borde inferior del cornete medio; 2 = pólipo que llega bajo el borde inferior del cornete medio pero no al borde inferior del cornete inferior; y 3 = pólipo grande que llega bajo el borde inferior del cornete inferior, o a este, o pólipos mediales al cornete medio; dando la suma de las puntuaciones de los pólipos de las fosas nasales derecha e izquierda el grado total bilateral de los pólipos) tal y como se describe en Small y col., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 116(6):1275-1281, 2005.

En otra realización, el zileutón se administra durante un período de tiempo suficiente para disminuir la gravedad de los síntomas de los pólipos nasales en al menos un 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 %. Los síntomas de los pólipos nasales, tales como la obstrucción o la congestión nasal, la pérdida del sentido del olfato, la rinorrea anterior y el goteo post-nasal, se pueden evaluar usando procedimientos bien conocidos por el experto habitual en la materia. Como ejemplo, los síntomas de los pólipos nasales se pueden clasificar en una escala de 0 a 3 (0 = ninguno; 1 = leve; 2 = moderado; 3 = grave), o usando el flujo inspiratorio nasal máximo (FINM) tal y como se describe en Small y col., *J. Allergy Clin. Immunol.,* 116(6):1275-1281, 2005. Como otro ejemplo, los síntomas de los pólipos nasales se pueden evaluar usando la Escala de Evaluación del Síntoma de la Obstrucción Nasal (NOSE), tal y como se describe en Stewart y col., *Otolaryngology - Head y Neck Surgery*, 130(2):157-163, 2004.

Más preferentemente, la administración de zileutón se continúa durante un período de tiempo suficiente para prevenir o reducir la probabilidad de recurrencia de los pólipos nasales. Periodos de tiempo ilustrativos incluyen una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, cinco semanas, seis semanas, siete semanas, ocho semanas, tres meses, cuatro meses, cinco meses, seis meses, siete meses, ocho meses, nueve meses, diez meses, once meses, doce meses, trece meses, catorce meses, quince meses, dieciséis meses, diecisiete meses, dieciocho meses, un año, dos años, tres años, o de por vida. Por ejemplo, el tratamiento de un paciente se podría iniciar y mantener a una dosis diaria total de aproximadamente 2400 mg de zileutón al día durante un periodo de 18 meses; o de aproximadamente 900 a aproximadamente 1200 mg de (R)-zileutón al día durante 18 meses.

De modo alternativo, el zileutón se administra en combinación con el desbridamiento quirúrgico. Tal y como se usa en el presente documento, "desbridar" y/o "desbridamiento" se refiere a la del tejido de los pólipos nasales. Un pólipo nasal se puede desbridar quirúrgicamente usando un pequeño dispositivo de succión mecánica o un microdesbridador. De modo alternativo, un pólipo nasal se puede desbridar quirúrgicamente usando un endoscopio. El desbridamiento se denomina también "polipectomía" y se realiza normalmente de modo ambulatorio. Típicamente, los pólipos nasales se eliminan primero mediante desbridamiento quirúrgico y el zileutón se administra entonces después de la cirugía para prevenir o reducir la probabilidad de recurrencia de los pólipos nasales. Los periodos de tiempo tras la cirugía que son suficientes para reducir la probabilidad de recurrencia incluyen una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, cinco semanas, seis semanas, siete semanas, ocho semanas, tres meses, cuatro meses, cinco meses, seis meses, siete meses, ocho meses, nueve meses, diez meses, once meses, doce meses, trece meses, catorce meses, quince meses, dieciséis meses, diecisiete meses, dieciocho meses, un año, dos años, tres años, o de por vida.

En otra alternativa, la administración de zileutón se combina con la terapia con esteroides, es decir, al paciente con pólipos nasales se le administra una cantidad eficaz de zileutón y una cantidad eficaz de un esteroide. En una realización, el esteroide es un esteroide para pulverización nasal, tal como fluticasona, budesonida, flunisolida, mometasona, triamcinolona, o beclometasona. En otro aspecto, el esteroide es un esteroide oral, tal como prednisolona, prednisona, dexametasona, o metilprednisolona. Típicamente, el zileutón y el esteroide se administran inicialmente de modo simultáneo, y la terapia con esteroides se finaliza una vez que el tamaño y/o el número de los pólipos nasales se ha reducido en al menos un 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %,

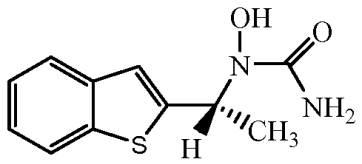
96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o por debajo de los límites de detección. En otra realización, el zileutón y el esteroide se administran inicialmente de modo simultáneo, y la terapia con esteroides se finaliza una vez que se ha reducido la gravedad de los síntomas de los pólipos nasales en al menos un 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 %. El tratamiento con el zileutón se continúa entonces durante un período de tiempo suficiente para mantener el tamaño o la disminución de los síntomas, o para prevenir o reducir la probabilidad de recurrencia o regeneración. Los periodos de tiempo tras la finalización de la administración de esteroides que son suficientes para mantener el tamaño o la disminución de los síntomas, o para reducir la probabilidad de recurrencia o regeneración, incluyen una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, cinco semanas, seis semanas, siete semanas, ocho semanas, tres meses, cuatro meses, cinco meses, seis meses, siete meses, ocho meses, nueve meses, diez meses, once meses, doce meses, trece meses, catorce meses, quince meses, dieciséis meses, diecisiete meses, dieciocho meses, un año, dos años, tres años, o de por vida.

En una alternativa adicional, se administra al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un esteroide. La terapia con esteroides se finaliza una vez que el tamaño y/o el número de los pólipos nasales se ha reducido en al menos un 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o por debajo de los límites de detección. En otra realización, la terapia con esteroides se finaliza una vez que se ha reducido la gravedad de los síntomas de los pólipos nasales en al menos un 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 %. Una vez que se ha conseguido la disminución de los síntomas, el tamaño o el número, se administra al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de zileutón para mantener la reducción o para prevenir o reducir la probabilidad de recurrencia o regeneración. Los periodos de tiempo tras la finalización de la administración de esteroides que son suficientes para mantener el tamaño, el número o la disminución de los síntomas o para reducir la probabilidad de recurrencia o regeneración incluyen una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, cinco semanas, seis semanas, siete semanas, ocho semanas, tres meses, cuatro meses, cinco meses, seis meses, siete meses, ocho meses, nueve meses, diez meses, once meses, doce meses, trece meses, catorce meses, quince meses, dieciséis meses, diecisiete meses, dieciocho meses, un año, dos años, tres años, o de por vida.

En otra alternativa, la invención desvela la prevención o la reducción de la probabilidad de desarrollo de los pólipos nasales en un paciente que tiene fibrosis quística, el paciente tiene una infección por *Pseudomonas*. Opcionalmente, se evalúa si un paciente tiene una infección por *Pseudomonas* y, en el caso de que el paciente tenga una infección por *Pseudomonas*, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de zileutón al paciente durante un periodo de tiempo para prevenir o reducir la probabilidad de desarrollo de los pólipos nasales. Se puede evaluar si el paciente tiene una infección por *Pseudomonas* mediante procedimientos conocidos por el experto habitual en la materia, tales como el frotis de los conductos nasales y el cultivo de bacterias. En una realización, la infección por *Pseudomonas* está presente en el tracto respiratorio superior, el tracto respiratorio inferior, o en ambos tractos respiratorios superior e inferior. Los periodos de tiempo que son suficientes para prevenir o reducir la probabilidad de desarrollo de los pólipos nasales incluyen una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, cinco semanas, seis semanas, siete semanas, ocho semanas, tres meses, cuatro meses, cinco meses, seis meses, siete meses, ocho meses, nueve meses, diez meses, once meses, doce meses, trece meses, catorce meses, quince meses, dieciséis meses, diecisiete meses, dieciocho meses, un año, dos años, tres años, o de por vida.

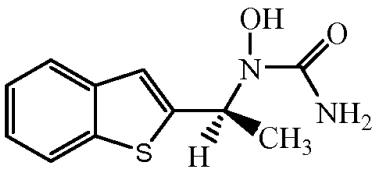
Puesto que los pacientes con fibrosis quística tienen frecuentemente una infección por *Pseudomonas* crónica, en una realización, el zileutón se administra de por vida. En otra realización, la administración de zileutón se administra incluso después de que la infección por *Pseudomonas* ya no sea detectable. En otra realización adicional, el zileutón se administra hasta que la infección por *Pseudomonas* ya no es detectable. Opcionalmente, se evalúa si el paciente tiene una infección por *Pseudomonas* durante el curso del tratamiento con el zileutón, y el tratamiento con el zileutón se finaliza una vez que la infección por *Pseudomonas* ya no es detectable.

El zileutón tiene la estructura química descrita anteriormente en la Fórmula (I) con un centro asimétrico. El zileutón existe en forma de un par de enantiómeros denominados en el presente documento el (R)-zileutón y el (S)-zileutón. La estructura del (R)-zileutón o (+)-zileutón se muestra a continuación en la Fórmula (II):



(II)

La estructura del (S)-zileutón o (-)-zileutón se muestra a continuación en la Fórmula (III):



(III)

En una realización, el zileutón usado en los procedimientos de la invención está sustancialmente libre de (S)-zileutón. Las expresiones "zileutón sustancialmente libre de (S)-zileutón" y "(R)-zileutón sustancialmente libre de (S)-zileutón" se usan indistintamente en el presente documento. En una realización, el zileutón está sustancialmente libre de (S)-zileutón si al menos un 80 % en peso dl zileutón es el (R)-zileutón, y un 20 %, o menos, en peso de zileutón es el (S)-zileutón; o si al menos un 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, o 99 % en peso de zileutón es el (R)-zileutón y un 15 %, 10 %, 5 %, 3 %, o 1 %, o menos, en peso de zileutón es el (S)-zileutón.

El (R)-zileutón puede prepararse usando sintones quirales o reactantes quirales, o se puede resolver usando técnicas convencionales. Los procedimientos para la preparación de zileutón racémico se han descrito, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos n.º 4.873.259 y 6.080.874 y por Hisao y col., *Tetrahedron Letters*, 33(19): 2629-32 (1992). El (R)-zileutón se puede preparar mediante resolución de zileutón racémico, tal como mediante el uso de cloruro de (4S)-4-bencil-2-oxazolidinona-3-carbonilo (Garigipati y col., *Tetrahedron Letters*, 34(35): 5537-40 (1993)). El (R)-zileutón también se puede resolver químicamente usando lo siguiente: esterificación con cloruro de oxalilo y ácido R-mandélico, aislamiento de la mezcla diastereomérica en acetato de etilo frío, hidrólisis del diastereómero para dar el (R)-zileutón que se puede purificar después mediante recristalización. También se han descrito procedimientos para la síntesis enantioselectiva del (R)-zileutón. Por ejemplo, se ha descrito un procedimiento para la preparación del (R)-zileutón usando la adición de reactivos de Grignard a N-glicosil nitronas (Basha y col., *J Org. Chem.*, 59(20), 6103-6 (1994)). La síntesis enantioselectiva del (R)-zileutón se ha descrito también usando bien ácido L-(+)-láctico o bien un adyuvante de gulofuranosa (Hsiao y col., 33: 2629-32 (1992); Roloff y col., 35(7): 1011-14 (1994)). Además, se describe también un procedimiento para la preparación del (R)-zileutón en la patente de Estados Unidos n.º 5.663.368.

Un paciente es un humano que tiene fibrosis quística (FQ). En una realización, el paciente es un adulto que tiene FQ. En otra realización adicional, el paciente es un adulto de menos de 65 años de edad que tiene FQ. En otra realización, el paciente es un niño de menos de 18 años de edad que tiene FQ. En otra realización, el paciente es un niño de menos de 12 años de edad que tiene FQ.

Una "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" de zileutón y/o un esteroide preferentemente es una cantidad que, cuando se administra a un paciente, da como resultado una disminución del tamaño y/o el número de los pólipos nasales, da como resultado una disminución de la gravedad de los síntomas de los pólipos nasales, da como resultado un aumento de la frecuencia y duración de periodos sin los síntomas de los pólipos nasales, o reduce la probabilidad de deficiencia o discapacidad debida a los pólipos nasales. Las cantidades reales se pueden variar de modo que se obtenga una cantidad de zileutón y/o esteroide que es eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición, y modo de administración particular, sin ser tóxica para el paciente. La cantidad seleccionada dependerá de una serie de factores farmacocinéticos que incluyen la actividad de zileutón o la actividad del esteroide, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción de zileutón o el esteroide, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con las composiciones particulares empleadas, la edad, el sexo, el peso, la dolencia, el estado de salud general y la historia médica previa del paciente que se va a tratar, y factores similares bien conocidos en las artes médicas.

En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de zileutón se administra a un paciente a una dosis diaria total de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 2400 mg al día, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 1200 mg al día, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg al día, o de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 900 mg al día. En otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de zileutón se administra a una dosis diaria total de aproximadamente 600 mg al día, aproximadamente 700 mg al día, aproximadamente 800 mg al día, aproximadamente 900 mg al día, aproximadamente 1000 mg al día, aproximadamente 1200 mg al día, o aproximadamente 2400 mg al día. En otra realización, el zileutón se administra a aproximadamente 600 mg dos veces al día (BID). En otra realización, el zileutón se administra a aproximadamente 1200 mg dos veces al día (BID).

En otra realización adicional, el zileutón se administra al paciente a aproximadamente 1200 mg dos veces al día (BID) durante un período de tiempo suficiente para reducir el tamaño de los pólipos nasales, y la administración del zileutón se continúa tras la reducción del tamaño de los pólipos nasales a aproximadamente 600 mg dos veces al día (BID) durante un período de tiempo suficiente para mantener la reducción del tamaño de los pólipos nasales.

De modo alternativo, puesto que se ha encontrado recientemente que el (R)-zileutón es más eficaz que el (S)-zileutón o el zileutón racémico en la inhibición de la actividad 5-lipoxigenasa, el (R)-zileutón se puede administrar a

una dosis terapéuticamente eficaz menor. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-zileutón se puede administrar a un paciente a una dosis diaria total de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg al día, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 900 mg al día, aproximadamente 600 mg al día, aproximadamente 900 mg al día, o aproximadamente 1000 mg al día. La dosis diaria total de zileutón se puede administrar como dosis única o como múltiples dosis divididas. En una realización, la dosis diaria total se administra en forma de una única dosis diaria. En otra realización, la dosis diaria total se administra en forma de dos dosis.

La vía de administración de zileutón y/o el esteroide depende de la dolencia que se va a tratar. Por ejemplo, la administración oral se puede preferir para el tratamiento de PN graves, y la administración tópica intranasal se puede preferir para tratar casos leves de PN. La vía de administración y la dosificación, o cantidad, de zileutón que se ha de administrar puede ser determinada por el experto en la materia sin excesiva experimentación en conjunto con los estudios de dosis-respuesta habituales. En una realización, el zileutón se administra con un excipiente farmacéuticamente aceptable. El excipiente incluido con el zileutón de la invención se selecciona también en base a la vía de administración prevista de zileutón en las aplicaciones terapéuticas.

El zileutón y/o el esteroide pueden administrarse por una serie de vías que incluyen, pero no se limitan a, la nasal, la tópica, la oral, la pulmonar, la parenteral, la bucal, la transdérmica, la intravenosa, la intramuscular, la subcutánea, y la intradérmica. En una realización el zileutón se administra por vía oral. En otra realización, el zileutón se administra por vía tópica. En otra realización, el zileutón se administra por vía nasal.

En una realización, el zileutón y/o el esteroide de la presente invención se administran por vía oral. Con el fin de una administración terapéutica oral, el zileutón de la presente invención se puede incorporar con excipientes y usar en forma de comprimidos, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, chicles y similares. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener también aglutinantes, excipientes, agentes disgregantes, lubricantes, agentes de deslizamiento, agentes edulcorantes, y agentes aromatizantes. Algunos ejemplos de aglutinantes incluyen la celulosa microcristalina, la goma tragacanto o la gelatina. Los ejemplos de excipientes incluyen el almidón o la lactosa. Algunos ejemplos de agentes disgregantes incluyen el ácido algínico, el almidón de maíz y similares. Los ejemplos de lubricantes incluyen el estearato de magnesio o el estearato de potasio. Un ejemplo de un agente de deslizamiento es el dióxido de silicio coloidal. Algunos ejemplos de agentes edulcorantes incluyen la sacarosa, la sacarina y similares. Los ejemplos de agentes aromatizantes incluyen la menta, el salicilato de metilo, el aroma de naranja y similares. Los materiales usados en la preparación de estas diversas composiciones han de ser farmacéuticamente puros y no tóxicos en las cantidades usadas. En otra realización, el zileutón se administra en forma de un comprimido o una cápsula.

Otros materiales diversos pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos se pueden recubrir con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o un elixir puede contener, además del ingrediente activo, sacarosa como agente edulcorante, metilo y propilparabenos como conservantes, un colorante y un aromatizante tal como aroma de naranja o de cereza, y similares.

Como se usa en el presente documento, la administración por vía nasal o la administración nasal incluye administrar el zileutón a las membranas mucosas del conducto nasal o la cavidad nasal del paciente. Tal y como se usa en el presente documento, el zileutón se prepara mediante procedimientos bien conocidos para administrarse, por ejemplo, en forma de pulverización nasal, gotas nasales, suspensión, gel, pomada, crema o polvo. La administración de zileutón puede tener lugar también usando un tapón nasal o una esponja nasal.

Para administración tópica, las formulaciones adecuadas pueden incluir un polímero, polvo, gel, cera o aceite biocompatible, u otros vehículos sólidos o líquidos. Tales formulaciones pueden administrar mediante aplicación directa a los tejidos afectados, por ejemplo, se puede administrar gota a gota una formulación líquida a la nariz del paciente, o se puede administrar una formulación en crema a la nariz.

El zileutón de la presente invención puede administrarse por vía parenteral tal como, por ejemplo, mediante inyección intravenosa, intramuscular, intratecal o subcutánea. La administración parenteral se puede efectuar incorporando el zileutón de la presente invención a una solución o suspensión. Tales soluciones o suspensiones pueden incluir también diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina, aceites no volátiles, polietilenglicoles, glicerina, polipropilenglicol u otros disolventes sintéticos. Las formulaciones parenterales pueden incluir también agentes antibacterianos tales como, por ejemplo, alcohol bencílico o metil parabenos, antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico o bisulfito sódico y agentes acomplejantes tales como el EDTA. También pueden añadirse tampones, tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes de ajuste de la tonicidad tales como el cloruro sódico o la dextrosa. La preparación parenteral puede estar contenida en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples de vidrio o plástico.

La administración transdérmica incluye la absorción percutánea de zileutón a través de la piel. Las formulaciones transdérmicas incluyen parches, pomadas, cremas, geles, bálsamos y similares.

Además del significado usual de administrar las formulaciones descritas en el presente documento a cualquier parte, tejido u órgano cuya función primaria es el intercambio de gases con el medio externo, para los fines de la presente invención, "pulmonar" significará también incluir un tejido o cavidad que depende del tracto respiratorio, en particular,

los senos. Para administración pulmonar, se contempla una formulación de aerosol que contiene el zileutón, un pulverizador de bomba manual, un nebulizador o un inhalador presurizado de dosis medida, así como formulaciones de polvo seco. Las formulaciones adecuadas de este tipo pueden incluir también otros agentes, tales como agentes antiestáticos, para mantener los compuestos descritos en forma de aerosoles eficaces.

Un dispositivo de liberación de fármacos para la administración de aerosoles comprende un cilindro de aerosol adecuado con una válvula dosificadora que contiene una formulación farmacéutica de aerosol tal y como se ha descrito y una carcasa accionadora adaptada para contener el cilindro y permitir la administración del fármaco. El cilindro en el dispositivo de liberación del fármaco tiene un espacio superior que representa más de aproximadamente un 15 % del volumen total del cilindro. Con frecuencia, el compuesto previsto para administración pulmonar se disuelve, se suspende o se emulsiona en una mezcla de un disolvente, un tensioactivo y un propulsor. La mezcla se mantiene a presión en un cilindro que se ha sellado con una válvula dosificadora.

Además de las formas de dosificación habituales expuestas anteriormente, la composición de la presente invención se puede administrar también mediante medios de liberación controlada, dispositivos de liberación, o ambos, tal y como es bien conocido por los expertos habituales en la materia, tales como los descritos en las patentes de Estados Unidos N.º 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556; y 5.733.566. Estas composiciones farmacéuticas se pueden usar para proporcionar una liberación controlada o lenta del ingrediente activo en las mismas usando, por ejemplo, hidropropilmetil celulosa en diversas proporciones para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas, o similares, o una combinación de los mismos. La liberación controlada de zileutón puede ser estimulada por diversos inductores, por ejemplo, el pH, la temperatura, enzimas, agua, u otras condiciones fisiológicas o compuestos. La expresión "liberación controlada" en el contexto de la presente invención se define en el presente documento como la inclusión en la composición farmacéutica de un compuesto o compuestos, que incluyen polímeros, matrices poliméricas, geles, membranas permeables, liposomas, microesferas, o similares, o una combinación de los mismos, que facilitan la liberación controlada de zileutón en la composición farmacéutica. Determinadas realizaciones de la invención se describen ahora en los párrafos a continuación.

Párrafo 1. Un procedimiento para tratar pólipos nasales en un paciente que tiene fibrosis quística que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de zileutón.

Párrafo 2. El procedimiento del párrafo 1, en el que el paciente ha sido tratado previamente con un esteroide.

Párrafo 3. Un procedimiento de tratamiento de pólipos nasales en un paciente que tiene fibrosis quística que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de zileutón y una cantidad eficaz de un esteroide.

Párrafo 4. El procedimiento del párrafo 2 o 3, en el que el esteroide se administra al paciente durante un período de tiempo suficiente para reducir el tamaño de los pólipos nasales en al menos el 50 %.

Párrafo 5. El procedimiento del párrafo 4, en el que se inicia la administración de zileutón después de la reducción del 50% en el tamaño de los pólipos nasales.

Párrafo 6. El procedimiento del párrafo 4, en el que la administración del esteroide y zileutón es concurrente y la administración de zileutón se continúa después de la reducción del 50% en el tamaño de los pólipos nasales durante un periodo de tiempo suficiente para mantener la reducción de tamaño de los pólipos.

Párrafo 7. El procedimiento de los párrafos 2 o 3, en el que el esteroide se administra durante un período de tiempo suficiente para reducir el tamaño de los pólipos nasales en al menos el 75 %, y se inicia la administración de zileutón después de la reducción del 75 % en el tamaño de los pólipos nasales.

Párrafo 8. El procedimiento de los párrafos 2 o 3, en el que el esteroide se administra durante un período de tiempo suficiente para reducir el tamaño de los pólipos nasales en al menos 90 %, y la administración de zileutón se inicia después de una reducción del 90 % del tamaño de los pólipos nasales.

Párrafo 9. Un procedimiento para tratar pólipos nasales en un paciente que tiene fibrosis quística, que comprende:

i) desbridar los pólipos nasales; y
ii) la administración al paciente de una cantidad eficaz de zileutón.

Párrafo 10. El procedimiento del párrafo 9, que comprende además administrar una cantidad efectiva de un esteroide al paciente.

Párrafo 11. El procedimiento del párrafo 9, en el que el zileutón se administra durante un período de tiempo suficiente para reducir el riesgo de recurrencia de pólipos nasales.

Párrafo 12. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos precedentes, en el que el zileutón está sustancialmente exento de (S)-zileutón.

Párrafo 13. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, en el que el zileutón se administra a una dosis de aproximadamente 450 miligramos a aproximadamente 2400 miligramos por día.

Párrafo 14. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, en el que el zileutón se administra a una dosis de aproximadamente 600 miligramos por día.

Párrafo 15. El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos anteriores, en el que el zileutón se administra a una dosis de aproximadamente 1200 miligramos por día.

Párrafo 16. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de los párrafos anteriores, en el que el zileutón se administra oralmente.

Párrafo 17. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, en el que el zileutón se administra como una dosis diaria única.

Párrafo 18. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, en el que el zileutón se administra dos veces al día.

Párrafo 19. El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos anteriores, en el que se administra zilueton durante al menos cuatro semanas.

Párrafo 20. El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos anteriores, en el que el zileutón comprende zileutón que es al menos 70% en peso de (R)-zileutón y 10% en peso o menos de (S)-zileutón, en el que dicho porcentaje se basa en el peso total de zileutón administrado.

Párrafo 21. El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 2-8 o 10, en el que el esteroide es un pulverizador nasal de esteroide.

Párrafo 22. El procedimiento de acuerdo con el párrafo 21, en el que el pulverizador nasal de esteroide es fluticasona, budesonida, flunisolida, mometasona, triamcinolona o beclometasona.

Párrafo 23. El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 2-8 o 10, donde el esteroide es un esteroide oral.

Párrafo 24. El procedimiento de acuerdo con el párrafo 23, en el que el esteroide oral es prednisolona, prednisona, metilprednisolona o dexametasona.

Párrafo 25. Un procedimiento para reducir la probabilidad de desarrollar pólipos nasales en un paciente que tiene fibrosis quística y una infección por Pseudomonas que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de zileutón.

Párrafo 26. Un procedimiento para reducir la probabilidad de desarrollar pólipos nasales en un paciente que tiene fibrosis quística, que comprende someter al paciente a una infección por Pseudomonas y, en el que el paciente tiene una infección por Pseudomonas, administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de zileutón al paciente durante un período de tiempo suficiente para reducir la probabilidad de desarrollo de pólipos nasales.

Ejemplos

La presente invención se ilustra más extensamente mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Una paciente de 16 años presentaba una historia de fibrosis quística y sinusitis crónica. La paciente se quejaba de hiposmia y congestión nasal. La endoscopia nasal mostró poliposis nasal bilateral y purulencia. El cultivo de los senos creció *Pseudomonas.* A la paciente se le prescribió ciprofloxacino por el cultivo de los senos. La paciente no quería tomar prednisona por vía oral para los pólipos nasales de modo que se le prescribió zileutón para la poliposis nasal. Antes de prescribirle el zileutón oral, se efectuó un estudio de la función hepática que fue normal. A la paciente se le dio zileutón 1200 mg dos veces al día (BID). Dos meses más tarde la paciente volvió con la congestión nasal y el olfato mejorados. La endoscopia nasal mostró que no había purulencia y que los pólipos habían disminuido mientras estaba tomando el zileutón. De un modo interesante, la paciente no tomó el ciprofloxacino oral que se le prescribió. A la paciente le había aumentado la tos con el zileutón 1200 mg dos veces al día (BID), por ello la prescripción se redujo hasta 600 mg dos veces al día (BID). Puesto que los síntomas de la paciente mejoraron, el zileutón finalmente se suspendió. Tras unos pocos meses la infección sinusal de la paciente volvió. A la paciente se le administró ciprofloxacino oral. La paciente experimentó una mejora inicial pero finalmente volvieron sus síntomas nasales, de modo que el zileutón se instauró de nuevo a 600 mg dos veces al día (BID).

Ejemplo 2

Un paciente de 5 años presentaba una historia de fibrosis quística y sinusitis crónica. Al paciente le falló el tratamiento médico, así que se le sometió a cirugía endoscópica de los senos. El cultivo de los senos del paciente creció MRSA y *Pseudomonas*. El paciente le fue bien inicialmente tras la cirugía pero fue ingresado de nuevo por exacerbación pulmonar. A pesar del agresivo tratamiento médico, tal como un esteroide inhalado y dornasa alfa inhalada, el paciente continuó teniendo tos. El paciente se trató con ciprofloxacino para el *Pseudomonas*. La tos del paciente mejoró inicialmente pero volvió gradualmente. La endoscopia nasal no se le efectuó al niño debido a su corta edad. El paciente se trató entonces con el zileutón 600 mg dos veces al día (BID) tras un estudio de la función hepática normal. La tos del paciente mejoró con el tratamiento de zileutón.

Equivalentes

Los expertos en la materia reconocerán, o serán capaces de determinar, usando no más de la experimentación rutinaria, muchos equivalentes de las realizaciones específicas de la invención descritas en el presente documento.

REIVINDICACIONES

1. Zileutón para su uso en el tratamiento de los pólipos nasales en un paciente que tiene fibrosis quística, en el que el zileutón se administra en una dosis de 450 miligramos a 2400 miligramos por día.

2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el paciente ha sido tratado previamente con un esteroide.

3. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que también se administra al paciente un esteroide.

4. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la administración del esteroide y zileuton es simultánea y la administración de zileuton se continúa después de la reducción del 50 % del tamaño de los pólipos nasales durante un periodo de tiempo suficiente para mantener la reducción del tamaño de los pólipos.

5. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el esteroide se administra durante un período de tiempo suficiente para reducir el tamaño de los pólipos nasales en al menos el 90%, y la administración de zileutón se inicia después de la reducción del 90% del tamaño de los pólipos nasales.

6. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en el que se administra zileutón después de que los pólipos nasales se han desbridado.

7. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en el que el esteroide es un esteroide nasal o un esteroide oral.

8. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el esteroide nasal es fluticasona, budesonida, flunisolida, mometasona, triamcinolona o beclosmetasona, o en el que el esteroide oral es prednisolona, prednisona, metilprednisolona o dexametasona.

9. Zileutón para uso en la reducción de la probabilidad de desarrollar pólipos nasales en un paciente que tiene fibrosis quística y una infección por Pseudomonas, en la que se administra zileutón a una dosis de 450 miligramos a 2400 miligramos por día.

10. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende realizar un análisis al paciente respecto a una infección por Pseudomonas.

11. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o las reivindicaciones 9 o 10, en el que zileutón está sustancialmente libre de (S)–zileutón.

12. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o 9 a 11, en el que zileuton se administra a una dosis de 1200 miligramos.

13. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o 9 a 12, en el que zileuton se administra a una dosis de 600 miligramos.

14. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o 9 a 13, en el que zileuton se administra como una dosis diaria única, o en el que zileuton se administra dos veces al día.

15. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o 9 a 14, en el que se administra zileuton durante al menos cuatro semanas.