

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 328**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/12** (2006.01)

**A61K 31/573** (2006.01)

**A61K 31/58** (2006.01)

**A61P 11/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.02.2010 PCT/EP2010/051321**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.08.2010 WO10089330**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.02.2010 E 10705986 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2017 EP 2393477**

54 Título: **Uso de una composición de glucocorticoides para el tratamiento de asma grave e incontrolada**

30 Prioridad:

**04.02.2009 US 365754**

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

**14.03.2018**

73 Titular/es:

**VECTURA GMBH (100.0%)  
Robert-Koch-Allee 29  
82131 Gauting, DE**

72 Inventor/es:

**MÜLLINGER, BERNHARD;  
SCHEUCH, GERHARD;  
HOFMANN, THOMAS y  
KRONEBERG, PHILIPP**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 659 328 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Uso de una composición de glucocorticoides para el tratamiento de asma grave e incontrolada

**Antecedentes de la invención**

- 5 Esta invención se refiere a métodos, dispositivos y composiciones para el tratamiento de asma grave e incontrolable. Proporciona medios para suministrar dosis altas de un corticosteroide inhalable, adecuado, a las vías respiratorias pequeñas y centrales de la parte inferior de los pulmones sin la necesidad de la administración simultánea de corticosteroides orales o con una necesidad significativamente disminuida de dicha administración simultánea de corticosteroides orales. El método aumenta significativamente el suministro del corticosteroide inhalable en aerosol a los bronquios, bronquiolos y alvéolos de la zona periférica central e inferior de los pulmones y disminuye el depósito del corticosteroide en los bronquios y la tráquea de la parte superior de los pulmones así como en la zona orofaríngea y de ese modo disminuye significativamente o elimina completamente los síntomas secundarios no deseables (por ejemplo, orofaríngeos) asociados al suministro de dosis altas de corticosteroides inhalables. El método utiliza dispositivos que permiten la individualización de los parámetros de tratamiento en pacientes asmáticos que tienen un patrón respiratorio comprometido debido a asma grave e incontrolable.
- 10
- 15 El asma es una principal causa de morbilidad y mortalidad crónica en el mundo y es una de las enfermedades crónicas más extendidas, con una estimación de 300 millones de individuos afectados por esta afección.
- 20 Las personas que padecen asma pueden presentar una forma leve de asma que se controla fácilmente con terapia oral, sistémica o de inhalación o una forma grave de asma que es difícil de controlar y tratar. La forma grave de asma está relacionada con hiperreactividad bronquial elevada y con síntomas asmáticos graves e incontrolados o deficientemente controlados, crónicos.
- 25 Se han hecho muchos intentos por controlar el asma con un énfasis particular en el control y tratamiento de los pacientes que padecen ataques asmáticos graves e incontrolables. Sin embargo, como cada individuo es único en su grado de reactividad a detonantes ambientales, el asma afecta a cada paciente de manera diferente. Esto naturalmente influye en el tipo, la dosis y la vía de administración de varios medicamentos y tratamientos.
- 30 Las directrices para el asma de la Iniciativa Global para el Asma (GINA, por sus siglas en inglés) se han establecido para determinar la gravedad del asma. El asma grave e incontrolable está clasificado por las directrices de la GINA como etapas IV y etapa V, que requieren en general administración de corticosteroides orales en asociación con corticosteroides inhalados. Para la etapa IV, el tratamiento preferido es combinar dosis de medias a altas de corticosteroide inhalado con un  $\beta$ -agonista inhalado de acción prolongada. Para la etapa V, el medicamento anterior se suplementa además con glucocorticosteroides administrados por vía oral. Se sabe que los dos tratamientos producen, o se asocian a, efectos secundarios graves y estos efectos secundarios pueden verse exacerbados con un uso prolongado de dosis altas de corticosteroides inhalados.
- 35
- 40 Como ya se indicó anteriormente, se han hecho muchos intentos por tratar con éxito el asma grave e incontrolable. Estos intentos incluyen el desarrollo de nuevos y más potentes fármacos, tales como por ejemplo fluticasona, corticosteroide más potente, así como nuevas tecnologías de nebulización que afecten al suministro pulmonar de fármacos.
- 45 Eur. J. Clin. Pharmacol., 57:637-41 (2001) describe un estudio que compara un espaciador de gran volumen y nebulizador de fluticasona (FP-neb) en el suministro de propionato de fluticasona por inhalación en voluntarios sanos. El espaciador de gran volumen (750 ml) demostró que producía aproximadamente una dosis relativa en los pulmones siete veces mayor que con nebulizador. Esta referencia muestra que la eficacia del suministro con aerosol depende del dispositivo usado para dicho suministro.
- 50 Respir. Med., 93 (10): 689-99 (1999) describe un efecto economizador de esteroides orales de dosis altas (4000  $\mu\text{g}/\text{día}/\text{dos veces al día}$ ) de propionato de fluticasona inhalado. La reducción en prednisona administrada por vía oral fue significativamente mayor en el grupo que recibió 4000  $\mu\text{g}$  de propionato de fluticasona al día que el de 1000  $\mu\text{g}$  al día. Sin embargo, es notable que, usando esta tecnología, un alto porcentaje (37 %) de los pacientes abandonó el tratamiento con 4000  $\mu\text{g}$ , presumiblemente por una alta aparición de efectos secundarios graves.
- 55 J. Allergy Clin. Immunol., 103: 267-75 (1999) describe un efecto economizador de corticosteroides orales y función pulmonar mejorada en pacientes con asma crónica grave que recibieron 500 o 1000  $\mu\text{g}$  de propionato de fluticasona administrados dos veces al día. Si bien este tratamiento eliminaba la necesidad de prednisona oral, se observaron efectos adversos tópicos asociados a corticosteroides inhalados durante este tratamiento.
- 60 Br. J. Clin. Pract., 48: 15-8 (1994) valoraba la seguridad a largo plazo de propionato de fluticasona en niños asmáticos. El 51 % de los pacientes informó sobre efectos adversos incluso con dosis tan bajas como 50  $\mu\text{g}$  o 100  $\mu\text{g}$  administrados dos veces al día mediante un inhalador de polvo seco.

5  
Cochrane Database Syst. Rev., 2: CD002310 (2004) analizó la potencia del propionato de fluticasona para el tratamiento de asma crónico y comparó su efecto con el de la beclometasona y la budesonida. El estudio demostró que el propionato de fluticasona, dado a la mitad de la dosis diaria de beclometasona o budesonida, dio como resultado una mejora del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1). Desafortunadamente, debido a un mayor depósito de fluticasona en la parte superior de los pulmones, también hubo un mayor riesgo de faringitis y otros efectos secundarios adversos.

10  
Cochrane Database Syst. Rev., 3:CD003534 (2005) describe el uso de fluticasona inhalada a diferentes dosis. Si bien era más probable que los pacientes que recibieron 2000 µg al día de propionato de fluticasona redujeran la necesidad de prednisolona oral entonces aquellos con 1500 o 1000 µg/día, la ronquera y la candidiasis oral fueron significativamente mayores para estas dosis mayores.

15  
Respiratory Medicine, 94: 1206-1214 (2000) investigaron la eficacia y la seguridad de propionato de fluticasona nebulizado comparado con una prednisolona administrada por vía oral. La fluticasona nebulizada fue al menos tan eficaz como la prednisolona oral en el tratamiento de niños con asma exacerbada aguda.

20  
Cochrane Database Syst. Rev., 4:CD004109.pub2 (2008) evaluó la eficacia de una dosis inicial alta de corticosteroides inhalados comparado con una dosis de menor a moderada. Los autores concluyeron que el tratamiento debería comenzar con una dosis moderada en vez de alta de corticosteroides inhalados.

25  
Annals Allergy, Asthma and Immunology, 92:512-522 (2004) analizó la eficacia y la seguridad de los corticosteroides inhalados cuando se usaban para reducir el requerimiento diario de corticosteroides orales en pacientes con asma grave. Los autores concluyeron que los corticosteroides inhalables podían reducir los requerimientos de corticosteroides administrados por vía oral en pacientes con asma persistente y exacerbada. Sin embargo, aún queda la cuestión de efectos secundarios adversos ya aumentados.

30  
Respiratory Medicine, 93: 689-699 (1999) investigó el efecto economizador de esteroides de dos dosis de propionato de fluticasona nebulizado en pacientes con asma crónica grave. La fluticasona nebulizada a una dosis diaria entre 1 mg y 4 mg era un medio seguro y eficaz para reducir el requerimiento de esteroides orales de pacientes con asma crónica dependiente oral.

35  
Las descripciones tratadas anteriormente indican que la necesidad de esteroides administrados por vía oral en pacientes que padecen asma grave e incontrolable puede disminuirse por administración de dosis apropiadamente altas de corticosteroides inhalables. Sin embargo, cuando se administran esas dosis altas de corticosteroides inhalables, se producen efectos secundarios adversos graves, que evita un tratamiento verdaderamente eficaz de estos pacientes.

40  
Sería ventajoso tener, por lo tanto, disponible un método y/o dispositivo y/o composición que proporcione un tratamiento eficaz para formas de asma grave e incontrolable, en donde una dosis alta del corticosteroide inhalable se deposite en el sitio de inflamación asmática, es decir, en alvéolos y bronquiolos de la parte inferior de los pulmones junto con un pequeño depósito del depósito del corticosteroide en la tráquea y en la zona orofaríngea, en donde los esteroides administrados por vía oral pueden ser eliminados o, al menos, podría reducirse significativamente la dosis oral de estos fármacos.

45  
Por lo tanto, es un objeto de esta invención proporcionar un método, un dispositivo y/o una composición para el tratamiento eficaz de formas de asma grave e incontrolada proporcionando medios para suministrar una dosis suficientemente alta de un corticosteroide para el tratamiento de dicho asma grave e incontrolada y en donde un suministro oral de corticosteroides podría ser eliminado completamente o reducido y en donde dicho tratamiento podría suministrar dosis más altas de corticosteroide de manera selectiva a alvéolos y bronquios de la zona periférica baja de los pulmones de un paciente asmático sin que se deposite dicho fármaco en la boca o la cavidad faríngea o se produzcan otros efectos secundarios adversos no deseables.

50  
Un objeto más de la invención es proporcionar un dispositivo capaz de suministrar una composición de glucocorticoide inhalable de manera eficaz a la parte inferior de los pulmones al tiempo que se minimiza su depósito en otras regiones del sistema respiratorio.

55  
Un objeto más de la invención es proporcionar la combinación de un dispositivo y una composición de glucocorticoide inhalable que proporcione el suministro eficaz de un glucocorticoide a la parte inferior de los pulmones al tiempo que se minimiza su depósito en otras regiones del sistema respiratorio.

60  
Más objetos de la invención serán evidentes sobre la base de la descripción y las reivindicaciones de la patente.

65

**Sumario de la invención**

En un primer aspecto, la invención proporciona una composición de glucocorticoide inhalable para uso en la terapia de un paciente que padece asma grave e incontrolada según la reivindicación 1 y un dispositivo de inhalación por el que la composición se administra como un aerosol nebulizado. El dispositivo se adapta para que emita el aerosol nebulizado durante la fase de inhalación del paciente a una velocidad no mayor que aproximadamente 20 litros por minuto. Además, se adapta para que emita, por fase de inhalación, un volumen total de al menos 0,4 litros y preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,4 litros a aproximadamente 2 litros de fase gaseosa, incluyendo dicha fase gaseosa el aerosol nebulizado y opcionalmente aire sin aerosol. Se adapta además para que emita, por fase de inhalación, no más de aproximadamente 150 mililitros de aire sin aerosol antes de que emita aerosol nebulizado. Según este primer aspecto, la invención proporciona además que la terapia incluya la administración oral de un glucocorticoide en una dosis diaria que no sea mayor que aproximadamente 40 miligramos de prednisolona o una dosis equipotente, dosis diaria que se entiende en la presente memoria que incluye cero miligramos, es decir, sin terapia de glucocorticoide oral concurrente.

Un aspecto más de la invención actual es un método para el tratamiento de asma grave e incontrolada proporcionando medios para aumentar la eficacia de un suministro de corticosteroide inhalable suministrando dosis grandes de dicho corticosteroide inhalable de manera selectiva a alvéolos y bronquiolos de la parte inferior de los pulmones de un paciente sin que se produzcan efectos secundarios adversos y síntomas secundarios por incidental suministro de estos corticosteroides en la cavidad oral, la garganta y la parte superior de los pulmones.

Otro aspecto de la invención actual es un método para el tratamiento de asma grave e incontrolada proporcionando medios para suministrar un mayor porcentaje de dosis de un corticosteroide de manera selectiva a la parte inferior de los pulmones de un paciente que padece asma grave e incontrolada y de ese modo eliminar o reducir significativamente la necesidad de administrar de manera concurrente corticosteroides por vía oral o sistémica.

Otro aspecto más de la invención actual es un método para el tratamiento de asma grave e incontrolada con eliminación completa de la dosis o con una dosis reducida al menos un 30 % de corticosteroide suministrado por vía oral proporcionando medios para tratar dicho asma grave e incontrolable con una dosis alta de un corticosteroide suministrado como aerosol con tamaños de partícula predominantemente de aproximadamente 2  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 6  $\mu\text{m}$ , por nebulización usando un sistema de nebulización que aplica, durante el suministro a los pulmones del paciente, una sobrepresión que permite dicho suministro en menos de 6-10 minutos y dando como resultado además un suministro selectivo y una distribución homogénea del corticosteroide en la zona inferior de los pulmones, en donde dicho sistema nebulizador está equipado para tener un flujo de aire controlado y un volumen definido.

Otro aspecto más de la invención actual es un método para el tratamiento de asma grave e incontrolada con fluticasona, budesonida, dipropionato de beclometasona, budesonida, furoato de mometasona, ciclesonida, flunisolida o triamcinolona acetónido, nebulizados, en donde el efecto clínico se consigue sin que aumenten los efectos secundarios sistémicos y extratorácicos locales u orofaríngeos.

Otro aspecto más de la invención actual es un método para el tratamiento de asma grave e incontrolada por inhalación de fluticasona nebulizada como corticosteroide representativo administrado a los pulmones mediante nebulizador siendo la concentración de fluticasona en el nebulizador mayor que 200  $\mu\text{g/ml}$ , preferiblemente 0,5 mg/ml - 2 mg/ml, formulado como suspensión y no excediendo la dosis de carga total de fluticasona de aproximadamente 4000  $\mu\text{g}$ , usando un sistema nebulizador que aplica sobrepresión durante la inhalación y asegura así el depósito selectivo de más de 200  $\mu\text{g}$  de dicho corticosteroide en la parte inferior de los pulmones en menos de 6-10 minutos.

Otro aspecto más de la invención actual es un sistema nebulizador que comprende un dispositivo capaz de proporcionar una sobrepresión, así como un flujo de aire controlado durante el tiempo de inspiración del paciente para reducir el esfuerzo respiratorio del paciente con presión en la boquilla del nebulizador hasta una presión positiva de entre 0 kPa y 4 kPa (0 mbar y 40 mbar).

Otro aspecto de la invención actual es un método para el tratamiento de asma grave e incontrolada proporcionando un protocolo de nebulización en donde, durante un tiempo de inspiración y con caudal de inspiración medio igual a, o por debajo de, 20 l/min, el paciente se expone a un primer volumen de 150 ml o menos de aire sin partículas en un tiempo predeterminado menor que 0,5 s, seguido por un segundo volumen de entre aproximadamente 200 ml y aproximadamente 3000 ml de un aerosol que contiene un corticosteroide inhalable administrado en un tiempo predeterminado de aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 10 segundos, administrado dicho aerosol preferiblemente en menos de 0,2 s después del comienzo de la inspiración, seguido por un tercer volumen de entre aproximadamente 100 ml y aproximadamente 500 ml de aire sin partículas y en donde dicho protocolo da como resultado forzar que dicho corticosteroide inhalable de las vías respiratorias extratorácica y traqueal se deposite más selectivamente en las vías respiratorias inferiores.

Otro aspecto más de la invención actual es un método para el tratamiento de asma grave e incontrolada por inhalación de corticosteroide nebulizado en un aerosol con tamaños de partícula predominantemente en el intervalo de aproximadamente 2  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 6  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de aproximadamente 3  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 5  $\mu\text{m}$ .

Otro aspecto de la invención actual es un método para el tratamiento de asma grave e incontrolada proporcionando medios para suministrar dosis mayores de un corticosteroide una vez al día de manera selectiva a la parte inferior de los pulmones de un paciente, de ese modo se elimina o se reduce de manera significativa la necesidad de administrar de manera concurrente corticosteroide por vía oral o sistémica, en donde el asma mejora sin pérdida de VEF1 y con efectos secundarios adversos disminuidos.

Otro aspecto más de la invención actual es un método para el tratamiento de asma grave e incontrolable proporcionando un sistema nebulizador para la individualización del tratamiento en donde dicho sistema nebulizador comprende un volumen preprogramable para suministro de fármacos, un suministro de flujo de aire preprogramable, una sobrepresión preprogramable y puede comprender además un sistema de control del cumplimiento que permite al paciente y al médico ver y controlar la frecuencia del suministro de corticosteroide, siendo dicho medio cualquier medio de almacenamiento, una tarjeta inteligente, un chip o una conexión de comunicación inalámbrica que permita la evaluación del tratamiento durante y después del final del periodo de tratamiento y la determinación de la frecuencia de administración del corticosteroide.

### Definiciones

"Glucocorticoide" significa un compuesto glucocorticoide farmacéuticamente aceptable útil para terapia oral y/o inhalable. Como se usa en la presente memoria, dicho compuesto también puede referirse como "esteroide" o "corticosteroide".

"Corticosteroide inhalable" significa un corticosteroide que es adecuado para suministro por inhalación. Corticosteroides inhalables ilustrativos son fluticasona, beclometasona, budesonida, mometasona, ciclesonida, flunisolida, triamcinolona o cualquier otro corticosteroide disponible en la actualidad o que llegue a estar disponible en el futuro. El nombre de un glucocorticoide debería entenderse que incluye cualquier sal, solvato y forma física farmacéuticamente útil. Por ejemplo, se entiende que "fluticasona" incluye propionato de fluticasona y furoato de fluticasona. Otras sales de interés incluyen dipropionato de beclometasona, furoato de mometasona y acetónido de triamcinolona.

"Esteroide oral" significa cualquier corticosteroide que sea adecuado para tratamiento oral o sistémico del asma. Esteroides representativos son prednisona, prednisolona, metilprednisona, dexametasona o hidrocortisona, incluyendo sus sales, solvatos y formas físicas farmacéuticamente aceptables.

"Parte inferior de los pulmones", "partes pequeñas de los pulmones" o "zona periférica de los pulmones" significa el área de los pulmones que contiene principalmente los bronquios, alvéolos y bronquiolos, un sitio principal de inflamación, estrechamiento y constricción asmática. Son eminentemente deseables los depósitos grandes y selectivos de un corticosteroide inhalable en este área y contribuyen a un tratamiento eficaz de asma grave e incontrolada.

"Parte superior de los pulmones", "zona central de los pulmones" o "partes grandes de los pulmones" significa el área superior de los pulmones que contiene los bronquios y la tráquea. Son deseables grandes depósitos de corticosteroide inhalable en este área, ya que conducen a efectos adversos.

"Zona orofaríngea" o "área extratorácica" significa la cavidad oral, cavidad nasal, garganta, faringe y laringe. Es indeseable cualquier depósito del corticosteroide inhalable en estas áreas y conduce al desarrollo de efectos adversos graves tales como ronquera, pérdida de voz, laringitis y candidiasis. Es preferible que no haya depósito residual, o que haya muy poco, teniendo lugar principalmente durante la espiración del corticosteroide inhalado, en esta región.

"Una respiración" significa el periodo de tiempo en que la persona inhala (inspira) y exhala durante un patrón de respiración regular que incluye inhalar y exhalar.

"Tiempo de inspiración" o "fase de inspiración" o "fase de inhalación" significa la fracción de una respiración cuando una persona inhala.

"Tiempo de espiración" significa una fracción de una respiración cuando una persona exhala el aire, óxido nítrico u otro metabolito de los pulmones. Para los fines de esta invención, es preferible que se fuerce el fármaco en aerosol con una ligera sobrepresión a la parte inferior de los pulmones durante la inspiración y que no se exhale durante el tiempo de espiración o que sólo se exhale una pequeña porción.

"Técnica de bolos" significa transporte del aerosol de corticosteroide a una región predefinida en los pulmones.

"VEF1" significa volumen espiratorio forzado en un segundo.

5

"CV" significa capacidad vital.

"VRE" significa volumen de reserva espiratorio.

10 "Aire sin partículas" o "aire sin aerosol" significa aire que no contiene aerosol nebulizado ni fármaco. Dicho aire sin aerosol puede ser suministrado antes y/o después del fármaco en aerosol.

15 "Inhalación de sobrepresión" significa inhalación con aire proporcionado de manera activa que se predefine preferiblemente en flujo de aire durante un tiempo predefinido. Durante la inspiración el paciente ajusta el caudal inspiratorio. Si el paciente inhala de manera más pasiva se aplica una sobrepresión de hasta 4 kPa (40 mbar) durante la fase de inhalación para reducir el esfuerzo inspiratorio. Por consiguiente, el paciente puede inspirar un volumen de inhalación más profunda e inhalar con un caudal de inspiración menor comparado con una inhalación espontánea.

20 "Asma grave e incontrolada" o "asma grave e incontrolable" significa el asma que es, antes de, o en el inicio de, la terapia según la invención, grave e/o incontrolada y/o deficientemente controlada según clasificación según las directrices de la Iniciativa Global para el Asma (GINA), véase por ejemplo Pocket Guide for Asthma Management and Prevention (actualizado en 2009 por GINA). Poner en práctica la invención reducirá la gravedad de la enfermedad y conseguirá controlar los síntomas, por lo tanto, es importante no aplicar los términos "grave" e  
25 "incontrolado" o "incontrolable" a la afección de un paciente que ya ha sido sometido a terapia como se reivindica en la presente memoria.

30 "Aerosol nebulizado" significa un líquido en aerosol. El líquido se dispersa en una fase gaseosa que con frecuencia es aire. Las gotitas de líquido dispersado presentan una distribución de tamaño de partícula que es adecuada para terapia de inhalación.

### Descripción detallada de la invención

En un primer aspecto, la invención proporciona una composición de glucocorticoide inhalable para uso en la terapia de un paciente que padece asma grave e incontrolada y un dispositivo de inhalación por el que la composición se administra como aerosol nebulizado. El dispositivo está adaptado para que emita el aerosol nebulizado durante la  
35 fase de inhalación del paciente a una velocidad no mayor que aproximadamente 20 litros por minuto. Además, está adaptado para que emita, por fase de inhalación, un volumen total que sea al menos 0,4 litros y preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,4 litros aproximadamente 2 litros de fase gaseosa, incluyendo dicha fase gaseosa el aerosol nebulizado y opcionalmente aire sin aerosol. Está adaptado además para que emita, por fase de inhalación, no más de aproximadamente 150 mililitros de aire sin aerosol antes de emitir aerosol nebulizado. Según  
40 este primer aspecto, la invención proporciona además que la terapia incluya la administración oral de un glucocorticoide a una dosis diaria que es preferiblemente no mayor que aproximadamente 40 miligramos de prednisolona o una dosis equipotente, dosis diaria que se entiende en la presente memoria que incluye cero miligramos, es decir, terapia con glucocorticoide oral no concurrente.

45 La composición de glucocorticoide inhalable comprende un glucocorticoide farmacéuticamente aceptable en una formulación líquida adecuada para sea suministrada como aerosol nebulizado. Se conocen varias composiciones que son apropiadas para este fin y están disponibles para terapia. Estas composiciones son típicamente disoluciones o suspensiones acuosas que comprenden un compuesto glucocorticoide tal como propionato de fluticasona, budesonida, dipropionato de beclometasona, ciclesonida, flunisolida, furoato de mometasona o  
50 acetónido de triamcinolona. La concentración de las composiciones depende del principio activo. Ejemplos de concentraciones adecuadas incluyen 0,25/ml o 1 mg/ml para propionato de fluticasona, 0,4 mg/ml para dipropionato de beclometasona y 0,25 mg/ml o 0,5 mg/ml para budesonida. Sin embargo, también pueden ser útiles concentraciones mayores o menores.

55 La dosis del glucocorticoide con que se tiene que llenar el dispositivo de inhalación debería estar normalmente en el intervalo de aproximadamente 400 microgramos a aproximadamente 4000 microgramos. Sin embargo, dependiendo de la gravedad de la afección, el estado del paciente y el glucocorticoide seleccionado, la dosis puede ser también mayor o menor que este intervalo. También puede seleccionarse la dosis en los intervalos referidos típicamente como "dosis diaria media" o "dosis diaria alta", considerando el número de dosificaciones al día.  
60

La composición inhalable y el dispositivo de inhalación según la invención tienen que usarse para el tratamiento de los pacientes que, antes de que se realice la terapia reivindicada, padecen asma grave e incontrolada. Para estos pacientes, la terapia concurrente con un glucocorticoide administrado por vía oral está indicada típicamente. Dentro

de este contexto, terapia concurrente significa la administración de una composición de glucocorticoide oral en al menos días durante el transcurso de la terapia. Para evitar dudas, la terapia concurrente no requiere que se administre comedicación oral al mismo tiempo que se administra la composición inhalable.

5 El glucocorticoide administrado por vía oral, si hay, puede seleccionarse por ejemplo del grupo de: hidrocortisona, dexametasona, prednisona, prednisolona y metilprednisolona. Este glucocorticoide puede ser proporcionado una vez al día o dividido en varias dosis al día. La dosis diaria del glucocorticoide administrado por vía oral es sólo baja o moderada. Según la invención, la dosis no es más de aproximadamente 40 miligramos de prednisolona, o una dosis equipotente de otro glucocorticoide. Para evitar dudas, la dosis puede ser y con frecuencia será mayor que antes y al inicio de un tiempo de terapia según la presente invención. Durante la terapia como se define en la reivindicación 1, sin embargo, la dosis del glucocorticoide administrado por vía oral se reduce a no más de aproximadamente 40 miligramos de prednisolona al día o una dosis equipotente de otro glucocorticoide. Preferiblemente, la dosis diaria se reduce a no más de aproximadamente 30 mg o no más de aproximadamente 25 mg de prednisolona al día, o no más de aproximadamente 20 mg de prednisolona al día, tal como aproximadamente 0 mg a 20 mg al día, o un intervalo de dosis equipotente si se usa otro glucocorticoide.

En una realización más preferida, la dosis diaria inicial del glucocorticoide administrado por vía oral se reduce durante el transcurso de la terapia por al menos aproximadamente 20 % y más preferiblemente por al menos aproximadamente 30 %. En una realización más, la dosis disminuye a cero, gradualmente durante el transcurso de la terapia o inmediatamente a medida que se cambia al paciente de la terapia convencional a la terapia de la invención. El gran beneficio de una dosis de glucocorticoide oral reducida se encuentra en una reducción sustancial de efectos adversos asociados a glucocorticoides sistémicos, tales como inmunosupresión, hiperglucemia, fragilidad cutánea incrementada, balance negativo de calcio debido a absorción intestinal de calcio reducida, osteoporosis y densidad ósea reducida, ganancia de peso debido a deposición de grasa visceral y troncal incrementada, insuficiencia suprarrenal, proteolisis, etc.

Las dosis equipotentes de otros glucocorticoides administrados por vía oral pueden calcularse fácilmente basándose en, por ejemplo, Knoben JE Anderson PO., Handbook of Clinical Drug Data, 6ª ed. Según esta fuente, así como otros manuales, las siguientes dosis de glucocorticoides son aproximadamente equipotentes con respecto a sus efectos glucocorticoides: Cortisona 100 mg; hidrocortisona 80 mg; prednisona 20 mg; prednisolona 20 mg; metilprednisolona 16 mg; dexametasona 2 mg.

El dispositivo de inhalación se adapta para que emita, o suministre al paciente por una boquilla, el aerosol nebulizado a un caudal bajo (o tasa de salida). Dicho caudal de inspiración bajo es ventajoso ya que reduce la fracción de gotitas de aerosol que se depositan en las vías respiratorias superiores, aumentando así la fracción de aerosol que se suministra en realidad a lo profundo de los pulmones. De acuerdo con la invención, el caudal se restringe a no más de aproximadamente 20 litros por minuto. Más preferiblemente, el caudal no es mayor que aproximadamente 300 mililitros por segundo o no más que aproximadamente 250 mililitros por segundo, tal como aproximadamente 200 mililitros por segundo. Esto contrasta con los patrones de respiración convencionales por los que los pacientes con frecuencia inhalan aerosoles nebulizados a caudales de inspiración de 500 mililitros por segundo o más. Preferiblemente, el dispositivo emite el aerosol solo durante la fase de inhalación.

El dispositivo de inhalación también puede adaptarse para que emita aire sin aerosol durante la fase de inhalación. Este aire puede emitirse antes de, y/o después de, el aerosol nebulizado. Sin embargo, según la invención, el volumen de aire sin aerosol emitido antes de que se suministre el aerosol debe mantenerse relativamente bajo. No debería ser mayor que aproximadamente 150 mililitros. En una realización más, el volumen de aire sin aerosol emitido antes del aerosol no mayor de 100 mililitros. El efecto beneficioso de esta restricción es que el aerosol medicado que se suministra pronto durante la fase de inhalación presenta más probabilidad de alcanzar lo profundo de los pulmones.

El volumen total de fase gaseosa emitida por el dispositivo de inhalación adaptado según la invención es considerablemente mayor que el volumen que los pacientes normalmente inhalarían de manera intuitiva. El volumen total es al menos aproximadamente 0,4 litros y preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,4 litros a aproximadamente 2 litros, en particular de aproximadamente 0,4 litros a aproximadamente 1,4 litros. Para pacientes que tienen volúmenes de pulmón muy grandes, también pueden usarse volúmenes de fase gaseosa total mayores.

Preferiblemente, el volumen total de fase gaseosa emitida se selecciona de manera individual por paciente sobre la base de los parámetros pulmonares funcionales del paciente como se determina previamente a, o en el momento de, iniciar la terapia de la invención. Por ejemplo, el volumen total seleccionado puede estar basado en la capacidad de inhalación (o inspiratoria) (CI) del paciente. En una realización preferida, el volumen total es al menos aproximadamente un 40 % de la capacidad de inhalación del paciente. Más preferiblemente, está en el intervalo de aproximadamente 40 % a aproximadamente 110 % de la capacidad de inhalación del paciente, en particular de aproximadamente 40 % a aproximadamente 70 % para pacientes que tienen una capacidad de inhalación de al menos aproximadamente 1,2 litros y de aproximadamente 50 % a aproximadamente 110 % para pacientes que tienen una capacidad de inhalación menor que aproximadamente 1,2 litros. Para un paciente con una capacidad de inhalación de aproximadamente 0,6 litros o menor, el volumen total se selecciona preferiblemente que sea al menos

aproximadamente un 65 % de la capacidad de inhalación, tal como aproximadamente 70 % a aproximadamente 110 %.

5 El volumen total de fase gaseosa emitida por fase de inhalación también puede seleccionarse sobre la base del  
volumen espiratorio forzado exhalado en un segundo (VEF1) y su desviación del valor de VEF1 previsto, usando  
valores normales apropiados para el género, la edad y la altura del paciente. Cuanto menor el VEF1 real comparado  
con el VEF1 previsto, mayor es la gravedad del asma. Por ejemplo, para un paciente que presenta un VEF1 que es  
al menos aproximadamente un 80 % del VEF1 previsto, el volumen total de fase gaseosa emitida debería  
10 seleccionarse preferiblemente del intervalo de aproximadamente 45 % a aproximadamente 75 % del VEF1 real, en  
particular de aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 %. Por otra parte, para un paciente cuyo valor de VEF1  
real es aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 % del VEF1 previsto, el volumen total de fase gaseosa  
emitida debería seleccionarse preferiblemente del intervalo de aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 %, en  
particular de aproximadamente 55 % a aproximadamente 85 % del VEF1 real. Si el valor de VEF1 real del paciente  
15 es de aproximadamente 30 % a aproximadamente 50 % del VEF1 previsto, el volumen total de fase gaseosa emitida  
debería seleccionarse preferiblemente del intervalo de aproximadamente 65 % a aproximadamente 110 % y en  
particular de aproximadamente 70 % a aproximadamente 105 % del valor de VEF1 real. Si el paciente se encuentra  
gravemente afectado y su VEF1 es menor que aproximadamente el 30 % del valor de VEF1 previsto, el volumen  
total de fase gaseosa emitida debería seleccionarse preferiblemente del intervalo de aproximadamente 75 % a  
20 aproximadamente 170 % y en particular de aproximadamente 80 % a aproximadamente 160 % o de  
aproximadamente 120 % a aproximadamente 160 % del VEF1 real.

Como se ha mencionado, el dispositivo de inhalación puede configurarse para que emita no sólo el aerosol  
nebulizado, sino también aire sin aerosol. En una realización específica, la fase de inhalación puede dividirse en tres  
25 fases consecutivas: una primera fase en la que el dispositivo de inhalación emite una pequeña cantidad de aire sin  
aerosol; una segunda fase en la que el dispositivo suministra el aerosol nebulizado y una tercera fase en la que de  
nuevo se emite un volumen de aire sin aerosol. El volumen del aire sin aerosol emitido en esta tercera fase puede  
estar, por ejemplo, en el intervalo de 200 mililitros a 500 mililitros.

El volumen del propio aerosol nebulizado que es suministrado por el dispositivo puede seleccionarse teniendo en  
30 cuenta el glucocorticoide específico, la concentración de la composición y el paciente. En una de las realizaciones  
preferidas, este volumen está en el intervalo de aproximadamente 200 mililitros a aproximadamente 3000 mililitros.

El dispositivo de inhalación está adaptado además para suministrar un aerosol con una distribución de tamaño de  
partícula óptima para el depósito homogéneo en la parte inferior de los pulmones para evitar grandes pérdidas de  
35 fármaco en la orofaringe, así como pérdidas en las vías respiratorias superiores. La invención proporciona por lo  
tanto un aerosol con tamaños de partículas de aerosol que corresponden sustancialmente a un tamaño de los  
alvéolos y bronquiolos. Un tamaño de partícula adecuado para fijar como objetivo los alvéolos y bronquiolos está  
entre 2 y 6 micrómetros. Las partículas mayores que eso se depositan de manera selectiva en la parte superior de  
los pulmones, es decir los bronquios y la tráquea y en la boca y la garganta, es decir, el área orofaríngea. De  
40 acuerdo con esto, el dispositivo de inhalación está adaptado para producir un aerosol que tenga un diámetro  
aerodinámico de la mediana másico (DAMM) en el intervalo de aproximadamente 2 micrómetros a aproximadamente  
6 micrómetros y preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 3 micrómetros a aproximadamente 5  
micrómetros. En una realización más, la distribución de tamaño de partícula es estrecha y presenta una desviación  
estándar geométrica (DEG) menor que aproximadamente 2,5.

45 Según una realización preferida más, el dispositivo está adaptado de manera que emita el aerosol nebulizado  
durante la fase de inhalación del paciente con una sobrepresión de hasta aproximadamente 4 kPa (40 mbar).  
Además, se prefiere que el paciente lleve a cabo la inhalación de tal manera que se mantenga una sobrepresión (o  
presión positiva) del aerosol. Preferiblemente, la sobrepresión es al menos aproximadamente 0,1 kPa (1 mbar). En  
50 más realizaciones, la sobrepresión es al menos aproximadamente 0,2 kPa (2 mbar), 0,3 kPa (3 mbar) y 0,5 kPa (5  
mbar), respectivamente. Dicha sobrepresión se consigue típicamente con un compresor o unidad de bomba unida al  
dispositivo nebulizador donde dicha unidad está provista además opcionalmente de cronómetro de manera que el  
periodo de sobrepresión esté limitado estrictamente a una fracción del tiempo de inspiración cuando se suministra el  
corticosteroide. En otra realización, la sobrepresión se inicia por la respiración del tiempo de inspiración del paciente.  
55 Cuando el paciente inspira con sobrepresión, se reduce el esfuerzo de respiración del paciente. Por consiguiente,  
los pacientes con asma grave pueden realizar un patrón de respiración más profundo y más lento, comparado con la  
inhalación espontánea sin sobrepresión.

60 Durante la inhalación, el dispositivo está adaptado para que proporcione una ligera sobrepresión al aerosol para  
permitir la deposición preferible del fármaco en aerosol en lo profundo del pulmón y se evite su eliminación durante  
la espiración. Durante la espiración, no se aplica la sobrepresión y el paciente exhala normalmente, sin que se  
aplique flujo de aire o presión.

65 En una realización más, el dispositivo de inhalación está adaptado para que emita fase gaseosa - incluyendo el  
aerosol nebulizado - solo después de la operación de la respiración por el paciente. La operación de la respiración  
puede conseguirse incorporando un sensor de presión en el dispositivo que sea capaz de detectar la ligera

depresión que es producida cuando un paciente inicia la fase de inhalación por contracción del diafragma, lo que da como resultado la expansión del espacio intrapleural ocasionando un incremento en presión negativa.

Como se ha mencionado, la invención actual también se refiere a un método para el tratamiento de asma grave e incontrolable proporcionando un medio para suministro de altas dosis de un corticosteroide inhalable adecuado directamente a las pequeñas vías respiratorias de la parte inferior de los pulmones sin la necesidad de la administración simultánea de corticosteroides orales o con la necesidad disminuida de dicha administración simultánea de corticosteroides orales. El método aumenta significativamente el suministro del corticosteroide en aerosol en los alvéolos y bronquiolos de la parte inferior periférica de los pulmones y disminuye la deposición del corticosteroide en los bronquios y la tráquea y de la zona superior de los pulmones, así como en la zona orofaríngea y de ese modo disminuyen significativamente o se eliminan completamente los síntomas secundarios no deseables. El método utiliza dispositivos que permiten la individualización de un flujo volumétrico suministrado y aerosol vaporizado junto con un flujo de aire controlado y con condiciones de sobrepresión de flujo de aire en pacientes asmáticos con un patrón de respiración comprometido.

El asma es una inflamación crónica de los tubos bronquiales de las vías respiratorias que produce hinchazón, estrechamiento y constricción de los bronquios. Como consecuencia, los pacientes que padecen asma presentan dificultad respiratoria. La hinchazón, el estrechamiento y la constricción bronquiales se trata en general con fármacos orales o inhalables, preferiblemente con esteroides inhalables, tales como fluticasona, budesonida, beclometasona, mometasona, ciclesonida, flunisolida, acetónido de triamcinolona y cualquier otro corticosteroide adecuado para terapia de inhalación.

Una forma leve de asma puede controlarse y tratarse fácilmente con una gran variedad de terapias orales, sistémicas o de inhalación. Varias formas de asma están caracterizadas con hiperreactividad bronquial elevada y con otros síntomas crónicos. Los tratamientos para los individuos que padecen asma grave e incontrolable son muy difíciles y complejos.

Los tratamientos disponibles en la actualidad para el asma dependen mucho de la gravedad de la enfermedad. En la mayoría de los casos, estos tratamientos implican la administración de esteroides, corticosteroides administrados por vía oral (CEO), tales como prednisona o prednisolona o corticosteroides inhalables (CEI), tales como fluticasona, beclometasona, budesonida, mometasona, ciclesonida, flunisolida o acetónido de triamcinolona en una dosis terapéutica. Estos tratamientos pueden ser suplementados, en algunos casos, con otros fármacos, tales como, por ejemplo, broncodilatadores como  $\beta$ -agonistas. Puesto que los corticosteroides suministrados por vía oral o de otro modo por vía sistémica producen efectos secundarios bastante graves y síntomas secundarios en los pacientes y su suministro sistémico afecta a todo el cuerpo, los corticosteroides administrados de manera local por inhalación son altamente preferidos como un tratamiento actual para el asma.

Los pacientes con asma moderada y más grave, incluyendo la población con asma pediátrica y geriátrica, se tratan con frecuencia con corticosteroides inhalables nebulizados usando nebulizadores de chorro o ultrasónicos. Estos nebulizadores suministran típicamente un volumen de carga de 1 o 2 ml de soluciones o suspensiones líquidas que contienen aproximadamente 200 microgramos de corticosteroides inhalables y un máximo de hasta 2000 microgramos. Los corticosteroides inhalables también son suministrados por inhaladores de dosis medida (IDM) e inhaladores de polvo seco (IPS) en dosis nominales de alrededor de 100 microgramos. Estas dosis son suficientes en su mayoría para el tratamiento de las formas leves de asma donde la cantidad de la dosis suministrada no es crítica para mejorar los síntomas asmáticos.

Para formas asmáticas graves, sin embargo, la cantidad de la dosis suministrada al sitio de la inflamación asmática es con frecuencia crítica y decisiva para un tratamiento con éxito. La dosis nominal recomendada en la actualidad para un tratamiento eficaz de asma grave oscila entre 400  $\mu$ g y 1600  $\mu$ g. Las cantidades depositadas en el sitio de la inflamación, en los alveolos y bronquiolos de las partes inferiores de los pulmones, son del orden del 10 –25 %, pero principalmente del orden del 10-15% de la dosis nominal anterior, dando como resultado una dosis depositada en los pulmones máxima de 250 microgramos. Sería una ventaja suministrar y depositar entre 400 microgramos y 800 microgramos en los pulmones y sobre todo en la periferia de los pulmones.

Desafortunadamente, debido a su ineficacia, ningún sistema nebulizador disponible en la actualidad puede suministrar dicha dosis a la parte inferior de los pulmones sin ocasionar reacciones adversas graves. En el caso de formulaciones en suspensión, los nebulizadores disponibles en la actualidad suministran típicamente sólo aproximadamente el 5 % y hasta un máximo del 10 % de la dosis total del corticosteroide puesto en el nebulizador. Puesto que las suspensiones de corticosteroides son difíciles de nebulizar, gran parte del fármaco se queda en el nebulizador. Por lo tanto, la eficacia de los nebulizadores para suministrar suspensiones de corticosteroides es mucho menor comparado con soluciones para inhalación. Adicionalmente, se observan muchas otras desventajas con los tratamientos disponibles en la actualidad, en particular ya que esos tratamientos se refieren a un tratamiento de asma grave e incontrolable.

Las desventajas principales de los tratamientos disponibles en la actualidad con esteroides se refieren a los efectos farmacológicos de los esteroides, en particular cuando se suministran por vía oral o por vía sistémica y no

directamente a un órgano diana que requiera dicho tratamiento. Dicha administración oral u otra administración sistémica de los esteroides afecta a todo el cuerpo recibiendo el órgano diana sólo pequeñas cantidades del fármaco administrado. Esto, por supuesto, da como resultado la necesidad de administración de grandes dosis de los esteroides. Debido al efecto farmacológico global de los esteroides suministrados por vía oral y por vía sistémica, una administración tópica diana sería una ruta más preferida de administración de esteroides. Sin embargo, dicho suministro tópico diana de los esteroides por inhalación conlleva también problemas.

Los nebulizadores usados en la actualidad suministran típicamente solo una fracción de una dosis total puesta en el nebulizador. Así, por ejemplo, de una dosis total de 2000 microgramos puestos en el nebulizador antes de la aerosolización, solo puede depositarse en realidad aproximadamente un 5 % - 10 % de la dosis total en el sitio de la inflamación asmática en los alveolos y bronquiolos de la parte inferior de los pulmones y por lo tanto la dosis real depositada en ese sitio es sólo aproximadamente de 100 microgramos a 200 microgramos. Esta dosis puede ser insuficiente para tratar asma grave. El 90 % - 95 % restante, que son 1800 microgramos - 1900 microgramos, del fármaco se deposita en la parte superior de los pulmones o en la zona orofaríngea (produciendo efectos secundarios orofaríngeos, tales como infección por candida o ronquera) o se exhala o queda en el nebulizador y se desperdicia. La cantidad de fármaco depositada en otros sitios del sistema respiratorio distintos de lo profundo de los pulmones puede conducir a efectos no deseados tales como ronquera, alteración de la voz, laringitis, candidiasis e irritación de la parte superior de los pulmones y la zona orofaríngea.

Normalmente, la dosis de esteroides inhalada cargada en el dispositivo no puede aumentarse simplemente por encima de los 2000 microgramos cuando se usan nebulizadores convencionales, debido a los efectos secundarios graves tales como candidiasis, dolor, ronquera, laringitis o alteración de la voz, que se observan a veces incluso después de dosis bajas o moderadas de corticosteroides inhalables. De nuevo, la razón para esto es la alta deposición en la boca y en la garganta del corticosteroide con los sistemas de inhalación usados en la actualidad.

Una desventaja adicional del tratamiento disponible en la actualidad se encuentra en la falta de cumplimiento de muchos pacientes del uso apropiado del nebulizador. Los dispositivos para inhalación que se usan y están disponibles en la actualidad con frecuencia depositan sólo hasta 200 microgramos en lo profundo de los pulmones, pero solo cuando los pacientes inhalen de manera apropiada. Es conocido que sólo algunos pacientes usan correctamente un dispositivo de inhalación. Los errores comúnmente observados por los pacientes durante una maniobra de inhalación son: la respiración es demasiado rápida, la respiración es demasiado poco profunda o la respiración no es coordinada. Cuando el paciente respira demasiado rápido, el caudal de inhalación da como resultado una deposición de fármaco extremadamente alta en la parte de atrás de la garganta y de la laringe, sin casi deposición de fármaco en lo profundo de los pulmones. Cuando la respiración del paciente es demasiado poco profunda, una respiración poco profunda solo obtiene un pequeño volumen de inhalación que no puede transportar las partículas de fármaco en aerosol a lo profundo de los pulmones dando como resultado de ese modo una mínima deposición en lo profundo de los pulmones. Cuando la respiración no es coordinada, por ejemplo, cuando la producción de aerosol y la fase de inspiración de un paciente no están en línea, gran parte del aerosol emitido no es incluso inhalada. Además, algunos pacientes sólo toman el fármaco cuando aparecen síntomas asmáticos y no de manera continua de una manera controlable. Los pacientes con una maniobra de respiración deficiente raramente se benefician de la terapia de la inhalación, debido a que en general no consiguen cantidades suficientes del fármaco en los pulmones. Puesto que estos pacientes también presentan más efectos secundarios ocasionados por la alta deposición extratorácica, es más probable la interrupción y retirada de la terapia de corticosteroides inhalados. Dichos pacientes pueden requerir tomar esteroides orales y por consiguiente llegan a verse afectados adversamente por los efectos secundarios conocidos de los corticosteroides sistémicos.

El método para el tratamiento de asma, en particular asma grave e incontrolable según la invención actual proporciona varias ventajas sobre los tratamientos disponibles en actualidad. En un primer aspecto, el método permite la deposición de altas dosis de corticosteroides inhalables en la parte inferior de los pulmones de los pacientes, sin aumentar la deposición de corticosteroides en la boca, la garganta y la parte inferior de los pulmones y proporciona que se depositen las partículas de fármaco en aerosol en lo profundo de los pulmones durante la respiración. El método proporciona un aerosol con tamaños de partícula óptimos para la deposición homogénea del fármaco en la parte inferior de los pulmones que evite altas pérdidas de fármaco en la orofaringe. Durante la inhalación, el nebulizador proporciona una ligera sobrepresión durante el suministro del aerosol para permitir la deposición preferible del fármaco en aerosol en lo profundo de los pulmones y evitar la exhalación de aerosol durante la fase de exhalación.

En una realización específica, el método define una división de una respiración en dos fracciones, es decir un tiempo de inspiración y un tiempo de espiración en donde durante el tiempo de inspiración se usa una denominada técnica del bolo para transportar el aerosol que contiene fármaco a una región predefinida en los pulmones y, durante el tiempo de espiración, exhalar un mínimo del fármaco de los pulmones al final de la respiración. El método de la invención da como resultado una alta deposición de entre 400 microgramos y 1000 microgramos de los 2000-4000 microgramos totales de fármaco corticosteroide cargado en el nebulizador en la parte inferior de los pulmones del paciente en menos de 6 minutos a 10 minutos de promedio y permite disminuir o eliminar la necesidad de una administración concurrente de esteroide administrado por vía oral.

El método permite el depósito de un porcentaje 2-4 veces mayor del fármaco total puesto en el nebulizador en la parte inferior de los pulmones que lo posible previamente. Cuando los métodos convencionales conseguían la deposición de sólo aproximadamente 200 microgramos del corticosteroide en el pulmón del paciente de la dosis total de 2000 microgramos suministrados al nebulizador, el método actual consigue una deposición de entre 400 microgramos y 1000 microgramos, preferentemente en la parte inferior de los pulmones. Además, esa dosis es suficiente para reemplazar una dosis diaria dos veces con 2000 mg del corticosteroide con una sola dosis diaria de los 2000 microgramos o con una dosis diaria dos veces de 1000 microgramos - 2000 microgramos para conseguir una mejora de los síntomas asmáticos graves. Adicionalmente, la cantidad del corticosteroide en la parte inferior de los pulmones es significativamente mayor comparado con la cantidad de corticosteroide depositada en la parte superior de los pulmones y en particular en la zona orofaríngea.

El método permite la deposición de mayor cantidad del corticosteroide en los pulmones sin muchos efectos adversos no deseables observados previamente con la administración de menores cantidades del fármaco en la zona inferior periférica de los pulmones. Los efectos secundarios observados previamente, tales como ronquera, dolor, pérdida de voz, laringitis o candidiasis debido a la deposición de grandes cantidades del corticosteroide en la boca y la garganta se suprimen o no se observan con el método actual.

En una realización más, el método define una división de una respiración en dos fracciones, es decir un tiempo de inspiración y un tiempo de espiración en donde durante el tiempo de inspiración se usa una técnica de bolos para transportar el aerosol que contiene fármaco a una región predefinida en los pulmones y, durante el tiempo de espiración, espirar un mínimo del fármaco de la parte superior de los pulmones y de la zona orofaríngea. En una realización adicional, el tiempo de inspiración puede dividirse además en subfracciones donde se suministra el aire sin partículas tanto antes como después del aerosol.

Por cantidad de fármaco depositada en los pulmones, el método proporciona tiempos de suministro o de administración más cortos que los nebulizadores convencionales. Típicamente, el suministro de los 200 microgramos del corticosteroide llevaría entre 5 minutos y 20 minutos usando un nebulizador de chorro convencional. El método actual proporciona una deposición de más de 400 microgramos en los pulmones en menos de 10 minutos, preferiblemente en menos de 6 minutos.

El método de la invención permite que el paciente asmático deje los corticosteroides orales. Con el suministro local mejorado del fármaco a la parte inferior de los pulmones en dosis 2 - 4 veces mayores conseguidas con la administración diaria una vez, los pacientes pueden abandonar el tratamiento con corticosteroides orales en un periodo de aproximadamente dos a aproximadamente cinco semanas, tiempo durante el cual la dosis oral de los corticosteroides se disminuye lentamente. Además, dicha retirada es posible sin disminuir en VEF1 y en algunos casos con aumento real del VEF1 y sin reacciones adversas significativas. Esto es verdad en particular cuando el corticosteroide usado es fluticasona administrada en una dosis diaria de 2000 microgramos. Típicamente, el grado y el comienzo de la mejora del asma se observa en 2 - 5 semanas de terapia. Dicha mejora puede tener lugar sin la necesidad de corticosteroides orales y con frecuencia da como resultado también funciones pulmonares mejoradas tales como VEF1 incrementado y con inflamación disminuida.

El protocolo para una terapia de asma grave según la invención puede incluir por ejemplo varias etapas. Primero, el paciente puede ser evaluado para determinar la gravedad del asma bajo las directrices de la Iniciativa Global para el Asma (GINA). Los asmáticos con asma grave e incontrolada se clasifican como etapa IV o etapa V, descritos como una afección crónica grave con frecuencia con exacerbación. La dosis de corticoide oral (CEO), el control del asma, las exacerbaciones, VEF1, óxido nítrico exhalado, capacidad vital y otras funciones pulmonares se miden y se registran.

Con posterioridad, puede determinarse un modo y régimen de tratamiento. Dicho modo puede implicar una combinación inicial del tratamiento inhalable y oral con corticosteroides y opcionalmente en asociación con broncodilatadores como  $\beta$ 2-agonistas u otros fármacos, cuando sea apropiado. Por ejemplo, el paciente puede ser tratado con hasta 150 mg de prednisona o prednisolona al día. El régimen para el tratamiento implica la determinación de un corticosteroide inhalable apropiado, dosis diaria apropiada y suministro diario apropiado una sola vez, dos veces o en raras circunstancias, tres veces al día. Para la comodidad y la viabilidad del paciente, el suministro una vez al día (QD) es lo más preferible y puede dar como resultado mejor cumplimiento que una administración dos veces al día (BID) o tres veces al día (TID).

Una vez que se determina el modo y el régimen del tratamiento, se selecciona un dispositivo de inhalación apropiado capaz de llevar a cabo la invención y un procedimiento de inhalación apropiado.

Un paciente puede ser tratado entonces una vez al día, en algunos casos dos veces al día, con más de 200 microgramos hasta 4000 microgramos de un corticosteroide inhalable, dependiendo del corticosteroide inhalable seleccionado. El corticosteroide inhalable puede seleccionarse del grupo que consiste en: fluticasona, flunisolida, dipropionato de beclometasona, budesonida, furoato de mometasona, ciclesonida y acetónido de triamcinolona. En una de las realizaciones preferidas, se administran 2000 microgramos de propionato de fluticasona una vez o dos veces al día usando un dispositivo de inhalación capaz de, y adaptado para, emitir un aerosol de la manera

especificada en las reivindicaciones de la patente. Un dispositivo útil que pueda adaptarse para llevar a cabo la invención es el sistema de inhalación AKITA que puede controlar el patrón de respiración de un paciente durante la administración. Dependiendo de su configuración específica, también pueden usarse otros sistemas de inhalación capaces de generar un aerosol nebulizado, en particular nebulizadores activados por respiración.

Si bien la dosis eficaz exacta para el tratamiento de asma grave para cada corticosteroide inhalable puede no conocerse, es probable que la dosis depositada eficaz para asma grave sea >400 microgramos e incluso sea más probable en el intervalo de aproximadamente 600 microgramos - 1000 microgramos. En una realización específica, el tratamiento concurrente con corticosteroides orales se continúa, pero se disminuye gradualmente a dosis disminuidas por al menos un 30 % de la dosis oral inicial o se elimina totalmente. Típicamente, dicha disminución tiene lugar en 2 a 3 semanas. La eliminación completa del esteroide puede ocurrir en 3 a 5 semanas, pero también puede llevar más tiempo.

El tratamiento puede continuar a diario y el paciente puede ser evaluado periódicamente en relación con las funciones pulmonares incluyendo el VEF1. Cada vez que se estabilicen las funciones pulmonares del paciente con una dosis oral inicial del esteroide, la dosis oral del esteroide puede disminuirse y mantenerse hasta que se estabilicen de nuevo las funciones pulmonares del paciente. Este procedimiento puede continuar hasta que el paciente deje completamente el corticosteroide oral o hasta que el paciente se estabilice en un cierto nivel bajo de corticosteroide oral. Típicamente, la dosis oral del esteroide se disminuye por al menos un 20 % y con frecuencia por al menos un 30 % de la dosis inicial. Si es apropiado a la vista del progreso del paciente, es preferible la eliminación completa.

El corticosteroide seleccionado en la cantidad predeterminada se pone en el dispositivo de inhalación, tal como el componente del nebulizador del sistema AKITA. Por ejemplo, pueden cargarse 2000 microgramos de fluticasona en forma de suspensión o solución acuosa cuyo volumen está típicamente en el intervalo de 1 ml a 5 ml. La fluticasona está típicamente disponible como una suspensión y presenta una concentración de esteroide de aproximadamente 1 mg/ml. En el caso de otro sistema AKITA, el nebulizador se conecta directamente con la boquilla que está provista además de sensor de presión y está conectado a un compresor. El periodo de inhalación (tiempo de inspiración) puede fijarse a un patrón conformable para un paciente, por ejemplo, de 1 a aproximadamente 10, preferiblemente aproximadamente 3-4 segundos de tiempo de inspiración.

Cuando el paciente inhala de la boquilla, el sensor de presión responde y comienza la inhalación proporcionando una sobrepresión positiva o abertura de una válvula de inspiración. Se suministra el nebulizador o sistema de aerosol con sobrepresión de aire comprimido de hasta 4 kPa (40 mbar) y el corticosteroide se aerosoliza y se descarga como un aerosol que contiene corticosteroide a un caudal preseleccionado y con sobrepresión preseleccionada. La sobrepresión dura durante todo el tiempo de inspiración. Cuando el tiempo de inspiración se preselecciona, la sobrepresión se detiene automáticamente o se corta debido a que se interrumpe el suministro de aire comprimido al final del tiempo de inspiración. Después de un periodo destinado a la exhalación, se repite el procedimiento de inicio y corte durante todo el periodo de inhalación, preferiblemente durante menos de 6 minutos. Durante el tiempo de inhalación, la dosis total se aerosoliza preferiblemente quedando algo de residuo en el nebulizador. El nebulizador puede ser un sistema de aerosol de líquido o polvo seco.

Cuando se selecciona este método de suministro, durante el tiempo de inspiración el corticosteroide aerosolizado es forzado bajo sobrepresión a la parte inferior de los pulmones. Cuando se retira la sobrepresión y el paciente exhala, el fármaco forzado a la parte inferior de los pulmones no se desplaza fácilmente y permanece allí dando como resultado una deposición sustancialmente mayor del fármaco en la zona periférica de los pulmones que la que tendría lugar con una respiración normal sin sobrepresión. Durante el tiempo de exhalación, la pequeña cantidad del fármaco que se exhala es la que estaba en la parte superior de los pulmones en el último momento del tiempo de inspiración. Puede depositarse alguna fracción de esta pequeña cantidad en la parte superior de los pulmones o en la zona orofaríngea pero la mayor parte del fármaco se exhala al exterior por la boca.

Cuando se realiza el tratamiento anterior en más de cien pacientes con fluticasona inhalable (2000 µg), administrada una vez al día durante 22 días, como se describe en el ejemplo 1, dicho tratamiento dio como resultado una mejora significativa del VEF1 por aproximadamente un 17 % con reducción simultánea en uso de corticosteroide oral por aproximadamente un 33 %. Adicionalmente, se redujo la inflamación pulmonar, medida mediante óxido nítrico exhalado por aproximadamente un 44,5 %.

En una realización preferida, un método para el tratamiento de un paciente que padece asma grave e incontrolable y que requiere tratamiento concurrente con corticosteroides orales comprende administrar a un paciente asmático un tratamiento inhalable que comprende la administración de un corticosteroide inhalable seleccionado del grupo que consiste en: fluticasona, dipropionato de beclometasona, budesonida, furoato de mometasona, ciclesonida, flunisolida y acetónido de triamcinolona y suministrado como aerosol que contiene el corticosteroide seleccionado en una cantidad de aproximadamente 400 microgramos a aproximadamente 4000 microgramos, donde el aerosol es generado por un dispositivo nebulizador capaz de administrar un corticosteroide aerosolizado en la parte inferior de los pulmones con una ligera sobrepresión de como máximo 4 kPa (40 mbar) o menos, en donde dicha sobrepresión fuerza al aerosol a la parte inferior de los pulmones y da como resultado el depósito de más de 200 microgramos de

depósito del corticosteroide en la parte inferior de los pulmones. Este tratamiento da como resultado además una reducción de la necesidad de tratamiento concurrente con esteroide oral por al menos un 30 %, mejora de las funciones pulmonares y reducción o eliminación de los efectos secundarios orofaríngeos.

5 En otra realización, un corticosteroide seleccionado es fluticasona administrada en una cantidad de aproximadamente 4000 microgramos que da como resultado el depósito de más de 200 microgramos en la parte inferior de los pulmones y preferiblemente depósito en el pulmón mayor que 400 microgramos. En otra realización, el requerimiento de tratamiento concurrente con esteroides orales se elimina completamente en aproximadamente 2 a 10 5 semanas y dicho tratamiento da como resultado la mejora de los síntomas del asma, incremento del VEF1 que evidencia una mejora de las funciones pulmonares y reducción de la inflamación de los pulmones.

Otra realización implica el uso de un sistema nebulizador que se acciona por la respiración del paciente y se usa el nebulizador accionado por la respiración o un sistema de inhalación para controlar el patrón de respiración, conocido como sistema y dispositivo de inhalación AKITA. En otra realización, el método proporciona tratamiento de 15 inhalación administrado una vez, dos veces o tres veces al día, preferiblemente sólo una vez al día con todos los beneficios para la mejora del asma. En otra realización, el método acorta el tiempo para el suministro y el tratamiento por inhalación se lleva a cabo en menos de 6 y un máximo de hasta 10 minutos.

En otra realización, se proporciona que el aerosol tenga un tamaño de partícula principalmente en un intervalo de alvéolos, bronquiolos o bronquios con aerosol que tiene tamaños de partícula de aproximadamente 2 a 20 aproximadamente 6 micrómetros de DAMM, preferiblemente tamaño de partícula de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 micrómetros de DAMM.

Usando un sistema nebulizador tal como el dispositivo AKITA, el corticosteroide seleccionado en la cantidad y el volumen predeterminados se pone en el cartucho para fármacos conectado con un dispositivo de nebulización que también incluye la boquilla y un espirómetro. El volumen predefinido de partículas aerosolizadas se suministra en la trayectoria del flujo por la que el paciente está inhalando. El tiempo de inhalación es prefijado para que comprenda tres periodos predefinidos. El primer periodo de tiempo predefinido es para el suministro de aire sin partículas de aerosol a los pulmones con un caudal que también es prefijado. El segundo periodo predefinido es para el 30 suministro de un volumen predefinido de partículas aerosolizadas del corticosteroide, también con un caudal prefijado. El tercer periodo predefinido es para el suministro del segundo periodo de tiempo predefinido de aire sin partículas. Opcionalmente, el primer periodo de tiempo también puede fijarse a cero segundos, que significa que la aerosolización empezará inmediatamente. Durante la inhalación, se instruye al paciente para que empiece la inhalación y durante cada tiempo de inspiración se repiten los tres (o dos) periodos predeterminados. Al final del 35 segundo periodo sin partículas, que es después del tercer periodo predefinido, se instruye al paciente para que pare la inhalación y exhale. La razón para el segundo periodo de tiempo predefinido de suministro de aire sin partículas de aerosol a los pulmones con un caudal en el rango de caudal prefijado es trasladar las partículas aerosolizadas fuera de la región de las vías respiratorias superiores. De esa manera, se vacía la región de las vías respiratorias superiores (boca, garganta, orofaringe, laringe y tráquea) de partículas de aerosol restantes y se reduce el depósito 40 del fármaco en esta región.

El método también puede comprender una etapa de detección cuando el individuo esté inhalando por la trayectoria del flujo y puede comprender además etapas de medición y adaptación del primer, segundo y tercer periodo de tiempo predefinidos y/o el volumen predefinido de partículas aerosolizadas para los parámetros de salud del 45 paciente.

El método puede implicar una etapa de determinación de los intervalos de tiempo óptimos para la administración del primer aire sin partículas, para la administración de un corticosteroide aerosolizado inhalable y para administración del segundo aire sin partículas, en donde el tiempo acumulado para estos tres intervalos de tiempo corresponde un tipo de inspiración. El tiempo para cada uno de los intervalos corresponde a, de aproximadamente 1 milisegundo a 50 aproximadamente 10 s, preferiblemente de aproximadamente 200 milisegundos a aproximadamente 5 segundos y puede ser igual o diferente para cada intervalo. El caudal es un caudal fijo predeterminado, en donde el primer volumen de aire sin partículas predefinido es hasta aproximadamente 0,15 l, el volumen predefinido de partículas aerosolizadas es hasta aproximadamente 3 litros y el segundo volumen de aire sin partículas predefinido es hasta 55 aproximadamente 0,5 l. El nebulizador usado para este método debería estar equipado para detectar cuándo el individuo está inhalando por la trayectoria de flujo y evitar el flujo a través de la trayectoria de flujo después de que se proporcione el segundo periodo de tiempo predefinido de aire sin partículas del aerosol.

En una realización más, la invención se refiere a un método para el tratamiento de un paciente que tiene asma grave e incontrolable que requiere un tratamiento concurrente con corticosteroides orales y comprende un protocolo de 60 tratamiento en el caso de que un paciente sea tratado con un aerosol que comprenda un corticosteroide inhalable seleccionado del grupo que consiste en: fluticasona, propionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, budesonida, furoato de mometasona, ciclesonida, flunisolida y acetónido de triamcinolona en la cantidad de aproximadamente 400 microgramos a aproximadamente 4000 microgramos. El protocolo de tratamiento se fija en un tiempo de inspiración dividido en tres periodos predefinidos cuando se administra el aerosol en el segundo periodo. 65 Los tres periodos duran de aproximadamente 1 milisegundo a aproximadamente 10 segundos, preferiblemente el

5 primer periodo dura de 1 milisegundo a aproximadamente 1 segundo, el segundo periodo dura de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 segundos y el tercer periodo dura de aproximadamente 0,1 segundos a aproximadamente 5 segundos. Un aire sin partículas aerosolizado se administra a un caudal prefijado y un volumen prefijado durante el primer periodo, seguido por un segundo periodo cuando se administra un corticosteroide aerosolizado con un caudal prefijado y un volumen prefijado y va seguido por un tercer periodo cuando de nuevo se administra un aire sin partículas aerosolizado con un caudal prefijado y un volumen prefijado para limpiar las vías respiratorias extratorácicas y traqueales del corticosteroide y forzarlo más profundo en los pulmones. Después del tercer periodo, se instruye al paciente para que interrumpa la inhalación y exhale. Este protocolo se repite durante aproximadamente 6 a aproximadamente 10 minutos o menos, típicamente hasta una cantidad suficiente del corticosteroide, que sea mayor que 200 microgramos, se nebulice y se suministre a la parte inferior de los pulmones.

15 En una realización más, el caudal inspiracional prefijado y es igual a, o menor que, 20 litros/minuto. En otra realización más, el caudal prefijado es de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 litros por minuto y el aire sin partículas aerosolizado administrado en el primer periodo se administra a un volumen prefijado menor que 150 ml en aproximadamente un tiempo de medio segundo, el aerosol de corticosteroide administrado en el segundo periodo se administra a un volumen de desde aproximadamente 200 ml a aproximadamente 3000 ml o en un tiempo prefijado de desde 1 a aproximadamente 10 segundos y el aire sin partículas aerosolizado administrado en el tercer periodo se administra en un volumen prefijado de aproximadamente 200 ml a aproximadamente 500 ml en un tiempo de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 3,5 segundos.

20 En otra realización, el método implica una reducción del requerimiento de corticosteroides orales por al menos un 30 % o en una eliminación completa de corticosteroide administrado por vía oral, dando como resultado aun así una mejora de los síntomas del asma, mejora de las funciones pulmonares determinadas por el aumento del VEF1, reducción de la inflamación pulmonar y reducción global de los efectos secundarios orofaríngeos.

25 En otra realización, el corticosteroide seleccionado es fluticasona administrada en una cantidad de aproximadamente 200 microgramos una vez al día dando como resultado una deposición en la parte inferior de los pulmones de fluticasona mayor que 400 microgramos. En otra realización, el aerosol administrado durante el tiempo de inspiración y que comprende tres periodos predefinidos es generado por un nebulizador accionado por la respiración. En otra realización el protocolo de tratamiento como se explicó en líneas generales anteriormente se repite una vez, dos veces o tres veces al día, el tratamiento se lleva a cabo en menos de 6 a 10 minutos. En otra realización, el aerosol tiene un tamaño de partículas predeterminado de aproximadamente 2 micrómetros a aproximadamente 6 micrómetros de DAMM y preferiblemente de aproximadamente 3 micrómetros a aproximadamente 5 micrómetros de DAMM.

35 Un sistema de inhalación que es adecuado para poner en práctica la invención actual es un sistema de inhalación que comprende un nebulizador de chorro accionado mediante un compresor que controla el patrón de respiración del paciente durante la fase de inspiración. Este sistema es muy eficaz para terapia de inhalación que requiera el depósito del aerosol en la parte inferior de los pulmones. Durante la inhalación, el sistema controla el número de respiraciones, el caudal y el volumen de inspiración. Esta capacidad para controlar estos tres parámetros asegura que se le proporcione al paciente una dosis correcta.

40 El sistema o dispositivo de inhalación puede comprender además un medio electrónico para almacenar un protocolo de tratamiento individualizado. El protocolo de tratamiento puede incluir parámetros tales como las mediciones de la función pulmonar individual, el patrón de respiración óptimo, la dosis de fármaco deseada para mantener o restaurar la capacidad vital del paciente (CV), volumen de reserva espiratorio (VRE) y volumen espiratorio forzado por segundo (VEF1). Estos parámetros pueden ser individualizados y almacenados en un medio de almacenamiento apropiado tal como la denominada tarjeta inteligente, que también puede usarse para transferir esta información al sistema de inhalación durante el tratamiento y para registrar y almacenar la información sobre cómo se llevó a cabo cada administración de aerosol para revelar posibles errores de procedimiento.

45 El sistema de tarjeta inteligente puede soportar más de una configuración de tratamiento y está completamente encriptada. El sistema de tarjeta inteligente se describe en la solicitud de patente de EE. UU. en tramitación con la presente 2001/0037806 A1, publicada el 8 de noviembre de 2001. Se describe un sistema nebulizador apropiado en la patente de EE. UU. 6,606,989.

50 Un sistema de inhalación similar pero modificado comprende, además, como elemento central, una membrana perforada circular que puede fijarse para que vibre mediante un accionador piezoeléctrico. El movimiento de vibración de la membrana genera una presión alterna que fuerza la solución nebulizadora por una micromatriz de perforación en la membrana creando así un aerosol fino con tamaños de partícula definidos. Este sistema puede estar equipado de manera similar con medios electrónicos que comprendan la tarjeta inteligente, como se describió anteriormente. Este sistema es conocido con la marca registrada sistema de inhalación AKITA<sup>2</sup> APIXNEB.

55 Otra modificación del sistema de inhalación que puede usarse para poner en práctica la invención actual es el nebulizador que es activado por la presión de activación negativa detectada por un sensor de presión. Este nebulizador comprende un compresor que proporciona un caudal de inhalación constante de 12 litros/minuto durante

la inspiración. Este sistema tiene flujo, volumen y duración de la nebulización controlados. Los ajustes de la tarjeta inteligente incluyen volumen de inhalación, tiempo de inhalación por respiración, duración de la nebulización por respiración. Este sistema es conocido con la marca registrada sistema de inhalación AKITA JET. Otros dispositivos y sistemas de inhalación que pueden usarse o modificarse convenientemente para uso por la invención actual se describen en las patentes de EE. UU. 6,401,710 B1, 6,463,929 B1, 6,571,791 B2, 6,681,762 B1 y 7,077,125 B2 o en las solicitudes publicadas 2006/0201499 A1 y 2007/0006883.

Un sistema de inhalación adicional que es adecuado para poner en práctica la invención actual es un nebulizador accionado por la respiración. Este nebulizador se caracteriza por un flujo pasivo y control del volumen activo. Típicamente, comprende un generador de aerosol de un solo uso y un dispositivo de control multiuso. El dispositivo consiste en un inhalador que está conectado a una unidad de control. El propio inhalador está conectado con el nebulizador donde se nebuliza el corticosteroide inhalable en partículas predeterminadas con tamaños predominantemente en el intervalo de aproximadamente 2  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 6  $\mu\text{m}$ , preferiblemente entre 3  $\mu\text{m}$  y 5  $\mu\text{m}$  usando un generador de aerosol. El volumen de carga del nebulizador es aproximadamente de 4 ml. El generador de aerosol se activa por detección de la presión y sólo es activado durante la fase de inspiración cuando el paciente está inhalando el corticosteroide aerosolizado. La detección de la presión se controla de manera electrónica.

Este dispositivo está provisto además de un medio para permitir la administración de aire sin partículas, para permitir la administración de un corticosteroide inhalable aerosolizado y para permitir la segunda administración del aire sin partículas, cada uno durante un tiempo y un volumen preseleccionados, en donde el tiempo acumulado para estos tres intervalos de tiempo corresponde a un tiempo de inspiración. El tiempo para cada intervalo corresponde a, de aproximadamente 1 milisegundo a aproximadamente 10 s, preferiblemente de aproximadamente 200 milisegundos a aproximadamente 5 segundos.

El inhalador presenta un flujo y un volumen integrados limitados a aproximadamente 15 litros/minuto de flujo a una presión de aproximadamente 1 kPa (10 mbar) o menor. Cuando la depresión en la boquilla está por debajo de 0,5 kPa (5 mbar), el caudal se limita por una válvula mecánica. La válvula mecánica regula el caudal mediante un ajuste del área de sección transversal. La unidad está prefijada a un volumen por respiración. Una respiración se fija para que sea un tiempo en el que tiene lugar una inspiración y una espiración. Después de cada tiempo de inspiración, se bloquea el flujo de inspiración y se permite la espiración. El flujo de inspiración se restaura de nuevo para el siguiente tiempo de inspiración durante la siguiente respiración. Este dispositivo tiene varios componentes electrónicos que permiten su preprogramación y los requerimientos de satisfacción de la individualización de los pacientes asmáticos individuales.

Se describe un dispositivo ilustrativo en la solicitud de patente en tramitación número de serie 12/183,747, presentada el 31 de julio de 2008. El dispositivo puede modificarse ventajosamente para proporcionar una amplia variedad de condiciones variables que pueden ser individualizadas fácilmente para la necesidad del paciente. El dispositivo y el método modificados para su uso se describen en la solicitud de patente de EE. UU. número de serie 12/204,037.

Se comenzó un ensayo clínico en fase II, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, para evaluar la tolerabilidad, la seguridad y la eficacia de una terapia según la invención. Se suministró una suspensión de fluticasona usando un sistema de inhalación AKITA para controlar el patrón de respiración en individuos con asma que requerían tratamiento con corticosteroide oral crónico. El objetivo del estudio clínico es evaluar la tolerabilidad y la seguridad de fluticasona nebulizada a dosis altas suministrada con un dispositivo AKITA y estudiar la eficacia de fluticasona nebulizada a dosis altas en la reducción de la necesidad de terapia con corticosteroide oral (CEO).

Se mantuvo a los individuos con asma con una dosis crónica de corticosteroides orales. El periodo de estudio total fue de 24 semanas. El plan de estudio incluía un periodo de selección de 2 semanas, un tratamiento de 2 semanas y un periodo de tolerabilidad, un periodo de tratamiento de 18 semanas, incluyendo un periodo de reducción de CEO de 14 semanas con 7 etapas de reducción descendente y una visita de seguimiento 2 semanas después de la última dosis de fármaco en estudio. Se proporcionó a todos los individuos prednisona oral para uso durante la duración de la participación en el estudio.

Se asignaron aleatoriamente cien o ciento veinte individuos (50 o 60 por grupo de tratamiento) a aproximadamente 25 centros de asma en tres países para tratamiento con fluticasona nebulizada a dosis altas o placebo administrado dos veces al día. Se suministraron 4 mg de suspensión de fluticasona (2 ml de suspensión de fluticasona de 2 mg/ml) o placebo equivalente (2 ml de solución salina estéril al 0,9 % en suspensión) mediante el dispositivo AKITA usando nebulizador de chorro dos veces al día.

Los individuos registrados tenían edades comprendidas entre los 12 y los 75 años y presentaron un VEF1 del 30 % al 90 % de lo previsto (tratamiento con prealbuterol). Habían sido tratados con corticosteroides inhalados y orales durante más de 6 meses. La dosis diaria promedio de CEO en el registro fue entre 5 mg y 70 mg de equivalente de prednisona.

La evaluación final del estudio incluyó la determinación de la reducción de CEO (corticosteroide oral, por ejemplo, prednisona), mejora del control del asma, función pulmonar (VEF1) y reducción de inflamación pulmonar determinada por la cantidad de óxido nítrico exhalado.

## 5 Ejemplo 1

Este ejemplo describe una terapia según la invención, usando una composición de fluticasona y un dispositivo AKITA adaptado para llevar a cabo la invención. El estudio se realizó en la clínica Davos Pulmonary. Más de cien pacientes que padecía asma grave que habían sido mantenidos de manera crónica con corticosteroides orales ahora estaban siendo tratados por inhalación una vez al día de fluticasona a dosis altas (2000 µg de dosis cargada de fluticasona), usando el sistema AKITA. Se seleccionaron los pacientes sobre la base de su necesidad de CEO y sobre la base de control deficiente de los síntomas. Todos los pacientes habían sido tratados previamente las dos combinaciones de corticosteroide/beta agonista inhaladas usando inhaladores de dosis medida e inhaladores de polvo seco y esteroides orales, en un promedio de 22,9 mg/día de prednisolona o equivalentes. Ninguno de los pacientes tuvo un control adecuado de los síntomas del asma y las funciones pulmonares adecuadas determinadas mediante VEF1.

La fase del tratamiento fue aproximadamente de 1 a 9 semanas, con 3 semanas de promedio, en condiciones internas, como una sola inhalación diaria de 2000 µg de fluticasona, en un modo no controlado, abierto. De la dosis cargada nominal de 2000 µg, unos 500 µg - 700 µg aproximados alcanzaron la zona central de los pulmones, quedando una cantidad similar en el nebulizador. La pequeña cantidad restante permaneció en la orofaringe o fue exhalada.

La duración del tratamiento para los 112 pacientes analizados durante 2007 fue de 7 a 53 días. Se determinaron los siguientes parámetros de resultados: función pulmonar (VEF1), óxido nítrico exhalado (FeNO), dosis de corticosteroide oral y control del asma. De promedio, se aplicó el tratamiento diario durante 22 días (oscila de 7 días a 53 días), si bien los pacientes fueron hospitalizados y controlados.

El resultado del estudio fue inesperado y sorprendente. Se consiguió control del asma rápidamente y consistentemente durante el tratamiento, si bien se redujeron los corticosteroides orales. Específicamente, tanto el VEF1 como la reducción de esteroides orales mostraron cambios muy significativos frente a los valores de referencia,  $p < 0,0001$ ). La ingesta diaria de corticosteroides orales se redujo de un promedio de 22,9 mg a 15,6 mg. El VEF1 promedio mejoró por un 17,2 % (o 340 ml). Los esteroides orales se redujeron por 7,3 mg (reducción del 33,2 %) de promedio. Además, la inflamación pulmonar, medida mediante óxido nítrico exhalado, se redujo por 44,5 % ( $p < 0,0001$ ). El uso y la manipulación del dispositivo nebulizador AKITA para inhalación diaria fueron bien aceptados por los pacientes y contribuyeron al cumplimiento del protocolo.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición de glucocorticoide inhalable para uso en la terapia de un paciente que padece asma grave e incontrolada, en donde dicha composición se administra como un aerosol nebulizado generado mediante un dispositivo de inhalación, estando adaptado dicho dispositivo para:
- 5 (a) emitir el aerosol nebulizado durante la fase de inhalación del paciente a una velocidad no mayor que aproximadamente 20 litros por minuto;
- (b) emitir, por fase de inhalación, un volumen total de al menos aproximadamente aproximadamente 0,4 litros de fase gaseosa, incluyendo dicha fase gaseosa aerosol nebulizado y opcionalmente aire sin aerosol y
- 10 (c) emitir, por fase de inhalación, no más de aproximadamente 150 mililitros de aire sin aerosol antes de que se emita aerosol nebulizado,
- siempre que la composición no comprenda metilxantina.
2. La composición de glucocorticoide inhalable para uso según la reivindicación 1, en donde el glucocorticoide se selecciona de propionato de: propionato de fluticasona, budesonida, dipropionato de beclometasona, ciclesonida, flunisolida, furoato de mometasona y acetónido de triamcinolona.
- 15
3. La composición para uso según la reivindicación 1 o 2, en donde dicha terapia incluye además la administración oral de un glucocorticoide oral a una dosis diaria que no es mayor que aproximadamente 40 miligramos de prednisolona o una dosis equipotente de otro glucocorticoide.
- 20
4. La composición para uso según la reivindicación 3, en donde el glucocorticoide administrado por vía oral se selecciona de: hidrocortisona, dexametasona, prednisona, prednisolona y metilprednisolona.
5. La composición para uso según la reivindicación 3 o 4, en donde la dosis diaria del glucocorticoide administrado por vía oral se disminuye durante la terapia por al menos un 30 % respecto a la dosis diaria inicial.
- 25
6. La composición para uso según la reivindicación 3 o 4, en donde la dosis diaria del glucocorticoide administrado por vía oral disminuye a cero durante la terapia.
7. La composición para uso según cualquier reivindicación precedente, en donde el dispositivo de inhalación está adaptado para emitir, por fase de inhalación, un volumen total de fase gaseosa en el intervalo de aproximadamente 0,4 litros a aproximadamente 2 litros y preferiblemente de aproximadamente 0,4 litros a aproximadamente 1,4 litros, volumen total que se selecciona sobre la base de la capacidad de inhalación del paciente o del volumen espiratorio forzado actual y previsto del paciente en un segundo.
- 30
8. La composición para uso según cualquier reivindicación precedente, en donde el dispositivo de inhalación está adaptado para generar un aerosol nebulizado que tiene un diámetro aerodinámico de la mediana másico (DAMM) de aproximadamente 2 micrómetros a aproximadamente 6 micrómetros y preferiblemente de aproximadamente 3 micrómetros a aproximadamente 5 micrómetros.
- 35
9. La composición para uso según cualquier reivindicación precedente, en donde el dispositivo de inhalación está adaptado para emitir el aerosol nebulizado durante la fase de inhalación del paciente a una sobrepresión de hasta aproximadamente 4 kPa (40 mbar).
- 40
10. La composición para uso según la reivindicación 9, en donde la sobrepresión se mantiene sustancialmente durante la fase de inhalación al menos aproximadamente 0,1 kPa (1 mbar).
- 45
11. La composición para uso según cualquier reivindicación precedente, en donde el dispositivo de inhalación está adaptado para emitir fase gaseosa solo después de la operación de respiración por el paciente.
- 50
12. La composición para uso según cualquier reivindicación precedente, en donde el dispositivo de inhalación está adaptado para emitir, por fase de inhalación, de aproximadamente 200 mililitros a aproximadamente 3000 mililitros de aerosol nebulizado.
- 55
13. La composición para uso según cualquier reivindicación precedente, en donde el dispositivo de inhalación está adaptado para emitir, por fase de inhalación, de aproximadamente 200 mililitros a aproximadamente 500 mililitros de aire sin aerosol después de emitir el aerosol nebulizado.

14. La composición para uso según cualquier reivindicación precedente, en donde el dispositivo de inhalación está adaptado para emitir el aerosol nebulizado a una velocidad de no más de aproximadamente 300 mililitros por segundo y preferiblemente no más de 250 mililitros por segundo.