

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 701 748**

51 Int. Cl.:

A61K 9/127 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.11.2012 PCT/NL2012/050766**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.05.2013 WO13066179**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2012 E 12788306 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018 EP 2773325**

54 Título: **Corticoesteroides liposomales para el tratamiento de trastornos inflamatorios en humanos**

30 Prioridad:

04.11.2011 WO PCT/NL2011/050755

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

25.02.2019

73 Titular/es:

**ENCELADUS PHARMACEUTICALS B.V. (100.0%)
St. Annastraat 38A
1411 PH Naarden, NL**

72 Inventor/es:

METSELAAR, JOSBERT MAARTEN

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 701 748 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

Corticoesteroides liposomales para el tratamiento de trastornos inflamatorios en humanos

5 La invención se refiere al campo de la medicina. Más específicamente, la invención se refiere al tratamiento de trastornos inflamatorios con corticoesteroides.

10 Las enfermedades inflamatorias como el trastorno inflamatorio del tejido conectivo, tales como la artritis reumatoide (RA), las enfermedades inflamatorias del riñón y los trastornos inflamatorios del intestino (IBD) son enfermedades crónicas, progresivas y debilitantes que frecuentemente conducen a la discapacidad. La prednisolona y otros corticoesteroides pueden ser eficaces en las enfermedades inflamatorias, pero su aplicación sistémica se limita debido a una alta incidencia de efectos adversos (AE) que incluyen osteoporosis, supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA), atrofia muscular, resistencia a la insulina, propensión a la formación de hematomas en la piel, aumento del riesgo de infecciones bacterianas graves y eventos cardiovasculares. En la mayoría de los casos, la gravedad de estos AE depende de la dosis, de la duración de la exposición y de la potencia del agente prescrito. Además de un perfil de seguridad deficiente, la pobre localización en las áreas inflamadas del cuerpo limita la utilidad de los corticoesteroides en el paciente, ya que esto requiere la administración frecuente de corticoesteroides para lograr un beneficio terapéutico adecuado.

20 En los últimos años, se han seguido diversas líneas de investigación para mejorar el índice terapéutico de los corticoesteroides. Estas líneas abarcan, por ejemplo, el desarrollo de agonistas selectivos del receptor de los glucocorticoides (GC) (SEGRA), la combinación de corticoesteroides con fármacos que potencian sus efectos en las células inflamatorias activadas, el desarrollo de formulaciones de liberación controlada, y el diseño de formulaciones avanzadas que logran la liberación dirigida de los corticoesteroides hacia los sitios reales de inflamación. La liberación dirigida de los corticoesteroides puede realizarse mediante encapsulación en liposomas de circulación prolongada (LCL) que circulan después de la inyección i.v. y, al mismo tiempo, se extravasan en los sitios de las lesiones inflamatorias en virtud del aumento de la permeabilidad vascular, lo cual forma depósitos locales de corticoesteroides de manera selectiva en los sitios diana. Este enfoque se describe, por ejemplo, en los documentos WO 02/45688 y WO 03/105805 y demostró ser efectivo en estudios preclínicos con modelos animales experimentales de artritis, y de otras enfermedades inflamatorias.

30 Típicamente, en estos experimentos, el liposoma-PEG que contiene fosfato de prednisolona (PLP) a una dosis de 10 mg/kg de PLP resulta en la resolución de la inflamación hasta una semana después del tratamiento, después de lo cual la inflamación se reinstaura lentamente. El liposoma-PEG que contiene fosfato de prednisolona (PLP) a 20 mg/kg puede conducir a una resolución de la inflamación que se observa aún 2 semanas después del tratamiento. El tratamiento único con una dosis igual de prednisolona libre no es efectivo, mientras que el tratamiento diario repetido con prednisolona libre solamente resulta en un efecto moderado de corta duración como se muestran mediante los resultados del estudio en el Ejemplo 1 (Figura 1A y 1B).

40 Sin embargo, en humanos no es práctico la administración intravenosa de corticoesteroide liposomal, a los niveles de dosis de 10 y 20 mg/kg de un corticoesteroide. Si se administra una dosis de 20 mg de prednisolona por kg de peso corporal a una persona con un peso corporal de 75 kg, se administra un total de 1.5 g de prednisolona. El contenido típico de prednisolona de las formulaciones con prednisolona liposomal es de 1.5 mg de prednisolona por mL. Como resultado, una dosis de 20 mg de prednisolona por kg de peso corporal requeriría un litro (1.5 g de prednisolona / 1.5 mg/mL) de la formulación por tratamiento. Entonces, tal cantidad de la formulación debe infundirse durante más de 12 horas para prevenir las reacciones de infusión o de hipersensibilidad, es decir, las reacciones pseudoalérgicas que pueden causarse por la administración intravenosa a los humanos de partículas tales como los liposomas. Además, estas altas dosis de prednisolona conducen a la administración de enormes cantidades de los componentes liposomales al paciente, tales como fosfolípidos y colesterol. Por lo tanto, para el tratamiento de los trastornos inflamatorios en humanos se preferirían dosis más bajas de corticoesteroide liposomal, porque en ese caso se necesita administrar menos de la formulación de corticoesteroide liposomal y no son necesarios los tiempos de administración de hasta 12 horas. Sin embargo, en estudios con animales, las dosis de prednisolona liposomal inferiores a 10 mg/kg tienen un efecto mucho menos duradero, como se demuestra, por ejemplo, en el Ejemplo 1 (Figura 2A y 2B). 1 mg/kg de prednisolona tiene solamente un efecto limitado durante 4 días. 2 mg/kg de prednisolona muestra la misma duración del efecto, aunque es ligeramente más eficaz. Incluso a 5 mg/kg, la actividad terapéutica no dura más de 1 semana.

55 Se han descrito observaciones similares en publicaciones anteriores. Por ejemplo, el documento WO 02/45688 describe en el Ejemplo 3 que una dosis de 10 mg/kg de fosfato de prednisolona liposomal fue eficaz en ratas con artritis inducida por adyuvantes. Las inyecciones en el día 14 resultaron en la desaparición de los síntomas de artritis inducida por adyuvante durante 6 días (hasta el día 20). Aunque se menciona que, 1 mg/kg de fosfato de prednisolona liposomal fue además efectivo, la duración del efecto terapéutico, sin embargo, no se indica. La publicación científica análoga, de Metselaar JM. y otros 2003, demuestra que una dosis de 1 mg/kg de fosfato de prednisolona liposomal tiene una actividad terapéutica en ratas con artritis inducida por adyuvante que solamente dura 4 días (ver Figura 3A de Metselaar JM. y otros). Por lo tanto, un tratamiento sostenido con una dosis de 1 mg/kg en ratas requeriría la administración del corticoesteroide liposomal al menos una vez cada 4 días.

65

El documento EP 2127639 describe el uso del corticoesteroide liposomal para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular. Como un ejemplo, se describe el tratamiento de conejos con placas ateroscleróticas aórticas. Los conejos se trataron con fosfato de prednisolona liposomal a una dosis de 15 mg/kg de peso corporal, que resultó en un efecto terapéutico que perduró hasta dos semanas. No se evaluaron ni se describieron dosis más bajas de corticoesteroide liposomal.

El documento WO 2006/060759 se refiere al uso de triamcinolona liposomal para el tratamiento del tracto respiratorio. Se describe que se permite la administración a través de un nebulizador una vez cada una o dos semanas, sin ninguna indicación como para la dosis de la triamcinolona liposomal. La sección experimental del documento WO 2006/060759 describe un modelo murino de asma. Los ratones se trataron una vez a la semana con triamcinolona liposomal.

Por lo tanto, la técnica anterior enseña que la administración de una dosis de al menos 10 mg/kg de peso corporal puede resultar en un efecto terapéutico en modelos animales de trastornos inflamatorios que perduran al menos dos semanas. La administración de una dosis más baja de corticoesteroide liposomal en estos animales solo puede tener una eficacia terapéutica satisfactoria si el tratamiento se administra con una frecuencia más alta, tal como una vez por semana o una vez cada 4 días. Por lo tanto, basado en los experimentos realizados en ratas, ratones y conejos descritos en publicaciones anteriores y en el presente Ejemplo 1, un experto en la técnica esperaría que para lograr una respuesta terapéutica eficaz, el tratamiento a niveles de dosis inferiores a 10 mg/kg de corticoesteroide necesitará repetirse al menos dentro de una semana, posiblemente incluso cada cuatro días. Antes de la presente invención, se esperaba que con dosis de corticoesteroide inferiores a 10 mg/kg no fuera posible una respuesta terapéutica de larga duración. Como máximo se esperaban efectos breves, que requieren la administración de dosis múltiples de corticoesteroide liposomal. En un entorno clínico, esto significa que a estos niveles de dosis bajas - ya que los corticoesteroides liposomales se aplicarán en un entorno ambulatorio - el paciente necesitaría ir al hospital cada 4 a 7 días para recibir una nueva infusión intravenosa, lo que no es práctico. Para que el tratamiento con corticoesteroide liposomal sea factible, un paciente necesita lograr una respuesta terapéutica de larga duración que le permita a él/ella regresar a casa después del tratamiento sin la necesidad de repetir el tratamiento, o al menos sin la necesidad de regresar al hospital dentro de las próximas 2 semanas o incluso en un período de tiempo más largo. Además, el tiempo de infusión del tratamiento, preferentemente, no dura más de aproximadamente 4 horas y, por lo tanto, el tratamiento necesita limitarse a un máximo de 200 mL de la formulación de corticoesteroides liposomal. Finalmente, el tratamiento le permite al paciente, preferentemente, continuar con su terapia de mantenimiento que comprende, por ejemplo, los agentes modificadores de la enfermedad de pequeño peso molecular, relativamente baratos y ampliamente disponibles (por ejemplo, metotrexato, hidroxicloroquina, leflunomida, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, un agente 5-ASA, 6-mercaptopurina, o azatioprina). Tales agentes modificadores de la enfermedad no son efectivos ni se usan para suprimir una exacerbación temporal de la inflamación, sino que se usan para modificar el curso de la enfermedad a largo plazo. La práctica clínica ha revelado que sin un tratamiento eficaz de las exacerbaciones de la inflamación a corto plazo, es probable que un paciente interrumpa su terapia de mantenimiento con los agentes modificadores de la enfermedad relativamente baratos (genéricos) y, en cambio, desee comenzar la terapia con los productos biológicos relativamente más costosos (por ejemplo, infliximab, enbrel, adalimumab, anakinra y productos relacionados). A diferencia de los agentes modificadores de la enfermedad, tales productos biológicos pueden ser efectivos en entornos agudos, pero necesitan usarse, como los agentes modificadores de la enfermedad, como terapia de mantenimiento. Sin embargo, los costos de la terapia de mantenimiento con tales productos biológicos son muchas veces mayores que el costo de la terapia con agentes modificadores de la enfermedad y la tendencia de los pacientes a cambiar a productos biológicos puede conducir eventualmente a un aumento enorme de la carga de los costos de la asistencia médica para la salud.

Es un objetivo de la presente invención superar las limitaciones mencionadas anteriormente al proporcionar formulaciones de corticoesteroides liposomales que pueden usarse para lograr una respuesta terapéutica clínicamente significativa y de larga duración en pacientes que sufren una exacerbación o una fase activa de trastorno inflamatorio, tal como trastornos inflamatorios del tejido conectivo (en particular artritis reumatoide), enfermedades inflamatorias del riñón o trastornos inflamatorios del intestino. Por consiguiente, en un aspecto, la invención proporciona, una composición farmacéutica que comprende liposomas compuestos de lípidos formadores de vesículas no cargados, que incluyen, opcionalmente, no más de 10 por ciento en moles de lípidos formadores de vesículas cargados negativamente y/o no más de 10 por ciento en moles de lípidos PEGilados, los liposomas que tienen un diámetro de partícula promedio seleccionado en el intervalo de tamaño de 40-200 nm y que comprenden un primer corticoesteroide en forma soluble en agua, para usar en un método para el tratamiento de un trastorno inflamatorio en un humano a una dosis de, a lo máximo, 5 mg/kg de peso corporal de prednisolona o una dosis equipotente de un corticoesteroide diferente de la prednisolona, en donde dicha composición se administra por vía intravenosa y en donde dicho tratamiento tiene una frecuencia de tratamiento de, a lo máximo, una vez cada dos semanas y un efecto terapéutico de larga duración de dos semanas o más. Además, se describe un método para el tratamiento de un trastorno inflamatorio en un humano que comprende administrar a un humano que lo necesite una composición farmacéutica que comprende liposomas compuestos de lípidos formadores de vesículas no cargados, que incluyen, opcionalmente, no más de 10 por ciento en moles de lípidos formadores de vesículas cargados negativamente y/o no más de 10 por ciento en moles de lípidos PEGilados, los liposomas que tienen un diámetro de partícula promedio seleccionado en el intervalo de tamaño de 40-200 nm y que comprenden un primer corticoesteroide en forma soluble en agua en una dosis de, a lo máximo, 5 mg/kg de peso corporal de prednisolona o una dosis equipotente de un corticoesteroide diferente de la prednisolona, en donde dicho tratamiento tiene una frecuencia de tratamiento de, a lo máximo, una vez cada dos semanas. Además, se describe el uso de liposomas compuestos de lípidos formadores de vesículas no cargados, que incluyen, opcionalmente, no más de 10 por ciento en moles de lípidos formadores de vesículas

5 cargados negativamente y/o no más de 10 por ciento en moles de lípidos PEGilados, los liposomas que tienen un diámetro de partícula promedio seleccionado en el intervalo de tamaño de 40-200 nm y que comprenden un primer corticoesteroide en forma soluble en agua para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno inflamatorio en un humano a una dosis de, a lo máximo, 5 mg/kg de peso corporal de prednisolona o una dosis equipotente de un corticoesteroide diferente de la prednisolona, en donde dicho tratamiento tiene una frecuencia de tratamiento de, a lo máximo, una vez cada dos semanas.

10 Los liposomas compuestos de lípidos formadores de vesículas no cargados, que incluyen, opcionalmente, no más de 10 por ciento en moles de lípidos formadores de vesículas cargados negativamente y/o no más de 10 por ciento en moles de lípidos PEGilados, los liposomas que tienen un diámetro de partícula promedio seleccionado en el intervalo de tamaño de 40-200 nm y que comprenden un primer corticoesteroide en forma soluble en agua, se denominan, además, en la presente descripción como "liposomas para usar en un método de acuerdo con la invención" y "liposomas como se definen en la presente descripción".

15 Una composición farmacéutica que comprende tales liposomas se denomina en la presente descripción como "una composición farmacéutica para usar en un método de acuerdo con la invención" y "una composición farmacéutica que comprende liposomas como se describe en la presente descripción".

20 La invención proporciona la idea de que la administración de corticoesteroide liposomal a una dosis de, a lo máximo, 5 mg/kg de peso corporal de prednisolona o una dosis equipotente de un corticoesteroide diferente de la prednisolona, en humanos que sufren un trastorno inflamatorio, conduce a un efecto terapéutico sorprendentemente de larga duración, de hasta 2 semanas o más. Como se muestra en el Ejemplo 2, en pacientes con artritis reumatoide (RA) se muestra una actividad antiinflamatoria rápida, fuerte y duradera con una dosis relativamente baja de 150 mg (aproximadamente 2 mg/kg), cuya actividad es comparable a la de los productos biológicos intravenosos anti-TNF alfa, relativamente nuevos, que se encuentran actualmente en el mercado para estas enfermedades (una caída de la puntuación EULAR DAS-28 de 1.5 puntos). El efecto de larga duración observado en este nivel de dosis más bajo (y, por lo tanto, clínicamente más práctico) es nuevo en comparación con los resultados conocidos del estudio preclínico en estos niveles de dosis en ratas (ver en la Figura 6 la comparación de los resultados del estudio preclínico en ratas en el Ejemplo 1 con los resultados del estudio clínico de acuerdo con la presente invención en humanos reportados en el Ejemplo 2). En la práctica clínica, esto significa que, cuando un paciente experimenta una exacerbación o una fase activa de una enfermedad inflamatoria, es decir, un brote de la enfermedad, un único tratamiento puede ser suficiente para mantener el brote de la enfermedad bajo control. Alternativamente, si se necesita un tratamiento repetido, una frecuencia de tratamiento de una vez cada dos semanas o menos, tanto tiempo como persista la fase de exacerbación o enfermedad activa, será suficiente para mantener el brote de la enfermedad bajo control.

35 Una composición farmacéutica que comprende liposomas para usar en un método de acuerdo con la invención se combina ventajosamente con una segunda composición farmacéutica que comprende un corticoesteroide libre. El presente inventor descubrió que el tratamiento con corticoesteroides liposomales intravenosos es complementario al tratamiento con formulaciones intramusculares de corticoesteroide. Como se demostró en el Ejemplo 2, la actividad terapéutica del corticoesteroide liposomal en humanos que padecen RA no solo es más fuerte en comparación con una dosis equipotente de corticoesteroide libre (metilprednisolona en el Ejemplo 2) administrada por vía intramuscular, sino, además, más rápida. Como se muestra en las Figuras 3-5, el corticoesteroide liposomal proporciona una respuesta terapéutica rápida y fuerte, especialmente durante las primeras semanas. Este tiene su actividad terapéutica máxima, es decir, la reducción máxima de las puntuaciones de actividad de la enfermedad EULAR, dentro de las dos primeras semanas posteriores a la administración, después de lo cual las puntuaciones aumentan de nuevo gradualmente. Por otra parte, una formulación intramuscular de corticoesteroide libre conduce a una respuesta terapéutica moderada que se alcanza después de algunas semanas. La actividad terapéutica aumenta gradualmente después de la administración y alcanza su actividad terapéutica máxima en las semanas tres a siete después de la administración. Por lo tanto, el corticoesteroide libre administrado por vía intramuscular funciona como una formulación de depósito. Por lo tanto, la combinación de corticoesteroide liposomal y corticoesteroide libre es particularmente ventajosa porque se logra una actividad terapéutica directa fuerte, así como también una actividad terapéutica fuerte varias semanas después de la administración. Por lo tanto, si se usa una combinación de este tipo, el corticoesteroide liposomal sirve como un tratamiento directo del trastorno inflamatorio y el corticoesteroide libre sirve como una formulación de depósito, es decir, como un tratamiento que se establece más lentamente. La administración de estos dos tratamientos al mismo tiempo, produce un perfil de eficacia durante un período de tiempo aún más prolongado (4 - 6 semanas o más), de manera que puede evitarse el tratamiento repetido con la formulación liposomal durante al menos 4 semanas.

60 Se describe un método para el tratamiento de un trastorno inflamatorio en un humano que comprende la administración, a un humano que lo necesite, de una composición farmacéutica que comprende liposomas, como se describe en la presente descripción, y de una composición farmacéutica que comprende un segundo corticoesteroide libre. Se prefiere una dosis de, a lo máximo, 5 mg/kg de peso corporal de prednisolona o una dosis equipotente de un corticoesteroide diferente de la prednisolona, y una frecuencia de tratamiento de corticoesteroide liposomal de, a lo máximo, una vez cada dos semanas.

65 Se proporciona, además, un kit de partes que comprende una composición farmacéutica que comprende liposomas como se describe en la presente descripción, que comprende una o más unidades de dosificación, cada unidad de dosificación

adecuada para la administración de los liposomas que comprenden el corticoesteroide a una dosis de, a lo máximo, 5 mg/kg de prednisolona o una dosis equipotente de un corticoesteroide diferente de la prednisolona, y una composición farmacéutica que comprende un segundo corticoesteroide libre. Preferentemente, dicho kit de parte comprende, además, instrucciones para un régimen de dosificación para el primer corticoesteroide liposomal de, a lo máximo, 5 mg/kg de peso corporal de prednisolona o una dosis equipotente de un corticoesteroide diferente de la prednisolona, a una frecuencia de tratamiento de, a lo máximo, una vez cada dos semanas, y, opcionalmente, para un régimen de dosificación para el segundo corticoesteroide libre de entre 0.5 y 5 mg/kg de peso corporal de prednisolona o una dosis equipotente de un corticoesteroide diferente de la prednisolona. Se prefiere que el kit de partes comprenda una cantidad de corticoesteroide liposomal correspondiente al régimen de dosificación de, a lo máximo, 5 mg/kg de peso corporal de prednisolona o una dosis equipotente de un corticoesteroide diferente de la prednisolona con una frecuencia de tratamiento de, a lo máximo, una vez cada dos semanas. Por lo tanto, dicho kit de partes comprende una o más unidades de dosificación, cada unidad de dosificación es adecuada para la administración del primer corticoesteroide liposomal a una dosis de, a lo máximo, 5 mg/kg de peso corporal de prednisolona o una dosis equipotente de un corticoesteroide diferente de la prednisolona. Además, dicho kit de partes comprende, preferentemente, una o más unidades de dosificación, cada unidad de dosificación es adecuada para la administración del segundo corticoesteroide libre a una dosis de entre 0.5 y 5 mg/kg de peso corporal de prednisolona o una dosis equipotente de un corticoesteroide diferente a la prednisolona.

Además, se proporciona una combinación de una composición farmacéutica que comprende liposomas como se describe en la presente descripción, y una composición farmacéutica que comprende un segundo corticoesteroide libre para usar en un método para el tratamiento de un trastorno inflamatorio en un humano, en donde el primer corticoesteroide se administra a una dosis de, a lo máximo, 5 mg/kg de peso corporal de prednisolona liposomal o una dosis equipotente de un corticoesteroide liposomal diferente de la prednisolona, en donde dicha composición farmacéutica que comprende liposomas se administra por vía intravenosa con una frecuencia de tratamiento de, a lo máximo, una vez cada dos semanas y en donde dicho tratamiento tiene un efecto terapéutico de larga duración de dos semanas o más.

"Corticoesteroide libre", como se usa en la presente descripción, se refiere a un corticoesteroide que no está incorporado en una microvesícula tal como un liposoma. Opcionalmente, dicho corticoesteroide libre se acopla a un portador aceptable farmacéuticamente y/o está presente en un diluyente aceptable farmacéuticamente, opcionalmente, en la presencia de uno o más aditivos aceptables farmacéuticamente. Un segundo corticoesteroide libre está, preferentemente, en forma soluble en grasa y puede ser idéntico al primer corticoesteroide liposomal, o diferente. Preferentemente, un segundo corticoesteroide libre es un corticoesteroide que se usa en la práctica clínica para el tratamiento de trastornos inflamatorios en un humano, típicamente, son prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona, dexametasona, betametasona, cortisona o sus derivados respectivos, tales como acetato de prednisolona, acetato de metilprednisolona, acetato de triamcinolona, fosfato de betametasona.

Una composición farmacéutica que comprende liposomas, como se describe en la presente descripción, se administra por vía intravenosa, preferentemente, por infusión intravenosa.

Si se usa un tratamiento combinado que involucra la administración de liposomas, como se describe en la presente descripción, y un segundo corticoesteroide libre, dicho tratamiento implica la administración de una composición farmacéutica que comprende dichos liposomas a una dosis de, a lo máximo, 5 mg/kg de peso corporal de prednisolona o una dosis equipotente de un corticoesteroide diferente de la prednisolona, a una frecuencia de tratamiento de, a lo máximo, una vez cada dos semanas. Dicho segundo corticoesteroide libre se administra, preferentemente, a una dosis de entre 0.5 y 5 mg/kg, preferentemente, entre 1 y 5 mg/kg, con una frecuencia de tratamiento de, a lo máximo, una vez cada dos semanas. Con la máxima preferencia, dicho primer corticoesteroide liposomal y dicho segundo corticoesteroide libre se administran concomitantemente. Con "concomitantemente" se entiende que el primer y el segundo corticoesteroide se administran al mismo tiempo, o casi al mismo tiempo. El segundo corticoesteroide libre se administra, preferentemente, dentro de una hora antes de que comience la administración del primer corticoesteroide liposomal, durante la administración del primer corticoesteroide liposomal, o dentro de una hora después de que finalice la administración del primer corticoesteroide liposomal, con mayor preferencia dentro de los 30 minutos antes o después de la administración del primer corticoesteroide liposomal, incluso con mayor preferencia dentro de los 15 minutos antes o después de la administración del primer corticoesteroide liposomal o durante la administración del primer corticoesteroide liposomal.

Una composición farmacéutica que comprende liposomas para usar en un método de acuerdo con la invención, se combina ventajosamente, además, con una composición farmacéutica que comprende un agente modificador de la enfermedad. De acuerdo con la presente invención, las composiciones farmacéuticas que comprenden liposomas para usar en un método de acuerdo con la invención, son particularmente adecuadas para contrarrestar un episodio activo de un trastorno inflamatorio. Tales composiciones farmacéuticas liposomales proporcionan una terapia de intervención eficaz cuando un paciente, quien de cualquier otra manera tiene un curso de la enfermedad bastante estable como un resultado de un tratamiento sostenido con agentes modificadores de la enfermedad, experimenta con poca frecuencia e inesperadamente un episodio activo o una exacerbación de la inflamación. Se prefiere una dosis de, a lo máximo, 5 mg/kg de peso corporal de prednisolona o una dosis equipotente de un corticoesteroide diferente de la prednisolona, y una frecuencia de tratamiento de corticoesteroide liposomal de, a lo máximo, una vez cada dos semanas.

Se describe un método para el tratamiento de un trastorno inflamatorio en un humano que comprende la administración a un humano que lo necesite, de una composición farmacéutica que comprende liposomas, como se describe en la

presente descripción, y de una composición farmacéutica que comprende un agente modificador de la enfermedad. Dicho tratamiento comprende la terapia de mantenimiento con dicha composición farmacéutica que comprende un agente modificador de la enfermedad y la terapia temporal de una exacerbación de la inflamación con una composición farmacéutica que comprende corticoesteroides liposomales.

Además, se proporciona una combinación de una composición farmacéutica que comprende liposomas como se describe en la presente descripción, y una composición farmacéutica que comprende un agente modificador de la enfermedad para usar en un método para el tratamiento de un trastorno inflamatorio en un humano, en donde el primer corticoesteroide se administra en una dosis de, a lo máximo, 5 mg/kg de peso corporal de prednisolona o una dosis equipotente de un corticoesteroide diferente de la prednisolona, en donde dicha composición farmacéutica que comprende liposomas se administra por vía intravenosa con una frecuencia de tratamiento de, a lo máximo, una vez cada dos semanas y en donde dicho tratamiento tiene efecto terapéutico de larga duración de dos semanas o más.

Como se detalla en el Ejemplo 2, se encontró que los pacientes que padecen artritis reumatoide que reciben terapia de mantenimiento con metotrexato son más sensibles a la terapia con corticoesteroide liposomal que los pacientes que no toman metotrexato o que toman otro agente modificador de la enfermedad. A pesar del hecho de que el tratamiento de los corticoesteroides en combinación con metotrexato no es desconocido en la literatura, el ensayo clínico informado en el Ejemplo 2 muestra que los pacientes que recibieron corticoesteroide libre administrado por vía intramuscular en combinación con metotrexato no mostraron una mejor respuesta que los pacientes con corticoesteroide libre administrado por vía intramuscular sin metotrexato (Figura 7). Por el contrario, de acuerdo con la invención, una combinación de corticoesteroide liposomal y metotrexato proporciona mejores resultados en comparación con los corticoesteroides liposomales solos. Por lo tanto, una combinación de liposomas, como se describe en la presente descripción, con terapia de mantenimiento con metotrexato es altamente eficaz para reducir la actividad de la enfermedad, mientras que el tratamiento de tales pacientes con una combinación de corticoesteroide libre y metotrexato no lo es. En la práctica clínica, esto significa que los pacientes, que de cualquier otra manera son tratados exitosamente mediante la terapia de mantenimiento con agentes modificadores de la enfermedad orales, relativamente baratos, como el metotrexato y atraviesan por una fase activa o una exacerbación de la enfermedad, ahora pueden tratarse de manera muy eficaz con una sola infusión, o solamente con unas pocas infusiones repetidas, con corticoesteroide liposomal. Esto permite que los pacientes con una baja frecuencia de brotes de la enfermedad recuperen rápidamente la fase de baja actividad de la enfermedad y continúen con su terapia del agente modificador de la enfermedad, relativamente barato, sin el deseo o la necesidad de cambiar al tratamiento con los productos biológicos más caros que entraron más recientemente en el campo de las enfermedades inflamatorias. Además de la conveniencia para el paciente, esto es importante, además, desde una perspectiva de la economía de la salud, ya que el tratamiento que implica el uso de corticoesteroide liposomal ayuda a mantener los costos asociados con el tratamiento de enfermedades inflamatorias dentro de los límites.

Por lo tanto, en una modalidad preferida, un humano que padece un trastorno inflamatorio recibe una terapia de mantenimiento con una composición farmacéutica que comprende un agente modificador de la enfermedad y recibe un tratamiento temporal con una composición farmacéutica que comprende liposomas después de un brote de dicho trastorno inflamatorio.

El término "agente modificador de la enfermedad" es conocido en la técnica y se refiere a un fármaco molecular pequeño que se usa como terapia de mantenimiento en enfermedades inflamatorias, es decir, es tomado por un paciente durante un período prolongado de tiempo para modular la progresión de la enfermedad, generalmente, más de un mes, pero más típicamente, más de tres meses. Por ejemplo, los agentes modificadores de la enfermedad usados en el tratamiento de la artritis reumatoide son fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD). Tal fármaco molecular pequeño usado como terapia de mantenimiento en enfermedades inflamatorias tiene, preferentemente, un peso molecular de, a lo máximo, 800 dalton. Preferentemente, un agente modificador de la enfermedad para usar en un método de acuerdo con la invención se elige a partir del grupo de agentes modificadores de la enfermedad, relativamente baratos, dados en la práctica clínica para el tratamiento sostenido de enfermedades inflamatorias, tales como metotrexato, hidroxicloroquina, leflunomida, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, un agente 5-ASA, 6-mercaptopurina, micofenolato mofetilo y azatioprina. En una modalidad particularmente preferida, el agente modificador de la enfermedad es metotrexato. Si la enfermedad tratada de acuerdo con la invención es una enfermedad reumática o un trastorno inflamatorio del tejido conectivo relacionado, dicho agente modificador de la enfermedad se selecciona, preferentemente, del grupo que consiste en metotrexato, hidroxicloroquina, leflunomida, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, un agente 5-ASA, 6-mercaptopurina y azatioprina, con la máxima preferencia dicho agente modificador de la enfermedad es el metotrexato. Si la enfermedad tratada de acuerdo con la invención es una enfermedad inflamatoria del riñón, dicho agente modificador de la enfermedad se selecciona, preferentemente, del grupo que consiste en hidroxicloroquina, micofenolato mofetilo, azatioprina y ciclofosfamida. Si la enfermedad tratada de acuerdo con la invención es un trastorno inflamatorio del intestino, dicho agente modificador de la enfermedad se selecciona, preferentemente, del grupo que consiste en un agente 5-ASA, azatioprina, 6-mercaptopurina y metotrexato.

"Terapia de mantenimiento", como se usa en la presente descripción, se refiere a la terapia que recibe un paciente durante un período prolongado de tiempo para modular la progresión de la enfermedad, generalmente, más de un mes, pero más típicamente más de tres meses. Típicamente, la terapia de mantenimiento implica la administración de una dosis diaria de un medicamento, tal como un agente modificador de la enfermedad.

"Tratamiento temporal", como se usa en la presente descripción, se refiere al tratamiento que recibe un paciente a través de una dosis única o un número limitado de dosis, es decir, menos de 10, preferentemente, menos de 5, tal como dos o tres dosis. "Tratamiento temporal" se usa en la presente descripción para discriminar el tratamiento de la "terapia de mantenimiento" que, como se indicó anteriormente, implica el tratamiento durante un período prolongado de tiempo.

"Un brote", como se usa en la presente descripción, se refiere a un período durante el cual un trastorno inflamatorio entra en una fase activa o se exagera, y por lo tanto en un aumento en la gravedad de las manifestaciones del trastorno.

Una composición farmacéutica que comprende liposomas, como se describe en la presente descripción, se administra por vía intravenosa, preferentemente, por infusión intravenosa. Si se usa un tratamiento combinado que involucra la administración de liposomas, como se describe en la presente descripción, y un agente modificador de la enfermedad, dicho tratamiento implica la administración de una composición farmacéutica que comprende dichos liposomas a una dosis de, a lo máximo, 5 mg/kg de peso corporal de corticoesteroide, a una frecuencia de tratamiento de, a lo máximo, una vez cada dos semanas.

La "frecuencia de tratamiento", como se usa en la presente descripción, se refiere a la frecuencia de administración de (una composición farmacéutica que comprende) liposomas para usar en un método de acuerdo con la invención. Por ejemplo, una frecuencia de tratamiento de una vez por dos semanas significa que se administra una composición farmacéutica a un paciente una vez cada dos semanas, es decir, la administración de dos dosis diferentes se separa en aproximadamente dos semanas. En la práctica clínica, esto puede ser dos semanas, más o menos uno o dos días. Una frecuencia de tratamiento de, a lo máximo, una vez por dos semanas indica que se administra una composición farmacéutica a un paciente una vez cada dos semanas o, con menos frecuencia, tal como una vez cada tres semanas, o una vez cada cuatro semanas. Por lo tanto, el tiempo entre dos dosis es de al menos dos semanas, o una segunda dosis no se administra en absoluto. Una sola y única administración de una composición farmacéutica, como se describe en la presente descripción, se incluye, además, dentro del término "frecuencia de tratamiento de, a lo máximo, una vez cada dos semanas".

De acuerdo con la presente invención, la dosis de una composición farmacéutica que comprende liposomas para usar en un método de acuerdo con la invención es de, a lo máximo, 5 mg/kg de peso corporal de prednisolona o una dosis equipotente de un corticoesteroide diferente de la prednisolona. La "dosis equipotente", como se usa en la presente descripción, se define como la dosis de un corticoesteroide necesaria para producir el mismo efecto farmacológico en comparación con el efecto farmacológico de una dosis dada de prednisolona. Por ejemplo, si una dosis de prednisolona es de 2.5 mg/kg, una dosis equipotente de otro corticoesteroide es la dosis que tiene el mismo efecto farmacológico que 2.5 mg/kg de prednisolona. El término "efecto farmacológico" se refiere al efecto de un corticoesteroide sobre un cuerpo humano, preferentemente, a un efecto terapéutico. La metilprednisolona y la triamcinolona tienen una relación de potencia de 1.25 en comparación con la prednisolona. "Una relación de potencia", como se usa en la presente descripción, se refiere a la relación del efecto farmacológico de un corticoesteroide con respecto a la prednisolona, de manera que la potencia de la prednisolona se establece con respecto a 1. Por lo tanto, un corticoesteroide que tiene una relación de potencia de 1.25 indica que una dosis de $5/1.25 = 4$ mg/kg de dicho corticoesteroide tiene un efecto comparable al efecto de una dosis de 5 mg/kg de prednisolona. Por lo tanto, dicha dosis de 4 mg/kg es una dosis equipotente de 5 mg/kg de prednisolona. Como se dijo anteriormente, la metilprednisolona y la triamcinolona tienen una relación de potencia de 1.25 en comparación con la prednisolona. Por lo tanto, en una modalidad, un liposoma para usar en un método de acuerdo con la invención comprende metilprednisolona o triamcinolona y dicha dosis es de, a lo máximo, 4 mg/kg de peso corporal de metilprednisolona o triamcinolona. La dexametasona y la betametasona tienen una relación de potencia de 6.5 en comparación con la prednisolona. Por lo tanto, en otra modalidad, un liposoma para usar en un método de acuerdo con la invención comprende dexametasona o betametasona y dicha dosis es de, a lo máximo, 0.8 mg/kg de peso corporal de dexametasona o betametasona, debido a que dicha dosis es una dosis equipotente a 5 mg/kg de peso corporal de prednisolona. Como otro ejemplo, el acetato de fludrocortisona tiene una relación de potencia de 3.5 en comparación con la prednisolona. Por lo tanto, en otra modalidad, un liposoma para usar en un método de acuerdo con la invención comprende acetato de fludrocortisona y dicha dosis es de, a lo máximo, 1.4 mg/kg de peso corporal de acetato de fludrocortisona, debido a que dicha dosis es una dosis equipotente a 5 mg/kg de peso corporal de la prednisolona.

La dosis puede ser, típicamente, 4 mg/kg de prednisolona o una dosis equipotente de un corticoesteroide diferente de la prednisolona, o menor, tal como una dosis de, a lo máximo, 3.5 mg/kg de prednisolona o una dosis equipotente de un corticoesteroide diferente de la prednisolona, o una dosis de, a lo máximo, 3 mg/kg de prednisolona o una dosis equipotente de un corticoesteroide diferente de la prednisolona. Se prefieren las dosis de, a lo máximo 2.5 mg/kg de peso corporal de prednisolona o una dosis equipotente de corticoesteroide diferente de la prednisolona. Los ejemplos de las dosis preferidas son 2.5 mg/kg, 2 mg/kg, 1.5 mg/kg y 1 mg/kg. En una modalidad, un liposoma para usar en un método de acuerdo con la invención comprende metilprednisolona o triamcinolona y dicha dosis es de, a lo máximo, 2 mg/kg de peso corporal de metilprednisolona o triamcinolona. En otra modalidad, un liposoma para usar en un método de acuerdo con la invención comprende dexametasona o betametasona y dicha dosis es de, a lo máximo, 0.4 mg/kg de peso corporal de dexametasona o betametasona. Aún en otra modalidad, un liposoma para usar en un método de acuerdo con la invención comprende acetato de fludrocortisona y (una composición farmacéutica que comprende) dicha dosis es de, a lo máximo, 0.7 mg/kg de peso corporal de acetato de fludrocortisona. Las dosis mencionadas anteriormente son todas dosis equipotentes a 5 mg/kg de peso corporal de prednisolona. Con la máxima preferencia, dicha dosis es de, a lo máximo, 2.5 mg/kg de peso corporal de prednisolona.

5 El tratamiento puede repetirse después de dos semanas, sin embargo, son posibles, además, intervalos de tratamiento de tres semanas, cuatro semanas o más. Alternativamente, un tratamiento único con una composición farmacéutica para usar en un método de acuerdo con la invención que tiene una dosis de, a lo máximo, 5 mg/kg de prednisolona o una dosis equipotente de un corticoesteroide diferente de la prednisolona se usa si tal tratamiento único es suficiente para superar el episodio activo o la exacerbación de la enfermedad inflamatoria en el humano, preferentemente, dicha dosis es de, a lo máximo, 4 mg/kg, con mayor preferencia de, a lo máximo, 3 mg/kg, con mayor preferencia de, a lo máximo, 2.5 mg/kg.

10 Una composición farmacéutica que comprende liposomas, corticoesteroide libre o un agente modificador de la enfermedad para usar en un método de acuerdo con la invención, preferentemente, que comprende además un vehículo, diluyente y/o excipiente aceptable farmacéuticamente.

15 Los liposomas para usar en un método de acuerdo con la invención tienen un diámetro de partícula promedio de 40-200 nm que se determina mediante Dispersión Dinámica de la Luz mediante el uso de un equipo láser de medición Malvern DLS. Preferentemente, los liposomas tienen un diámetro de entre 75 y 150 nm. Preferentemente, los liposomas tienen un índice de polidispersión bastante bajo, es decir, inferior a 0.2, lo que significa que la distribución del tamaño de partícula es estrecha.

20 Los liposomas para usar en un método de acuerdo con la presente invención comprenden, típicamente, lípidos formadores de vesículas no cargados del grupo de fosfolípidos, que pueden sintetizarse artificialmente o que se originan a partir de una fuente natural, opcionalmente, se modifican artificialmente. Preferentemente, dichos lípidos formadores de vesículas no cargados son parcial o totalmente sintéticos. Las fosfatidilcolinas (PC), que incluyen las que se obtienen a partir de fuentes naturales o las que son parcial o totalmente sintéticas, o de longitud de cadena lipídica e insaturación variable son adecuadas para usar en la presente invención. Como se usa en la presente descripción, el término "fosfolípidos formadores de vesículas parcialmente sintéticos o totalmente sintéticos" significa que al menos un fosfolípido formador de vesículas se ha fabricado artificialmente o se origina a partir de un fosfolípido de origen natural, que se ha modificado artificialmente. Los fosfolípidos preferidos contienen cadenas de alquilo saturadas que producen una bicapa con una temperatura de transición relativamente alta. Particularmente preferidos son DiPalmitoil Fosfatidil Colina (DPPC), Fosfatidil Colina Hidrogenada de Soja (HSPC), Diestearoil Fosfatidil Colina (DSPC), y Fosfatidil Colina Hidrogenada de Huevo (HEPC). Los liposomas para usar en un método de acuerdo con la presente invención comprenden, a lo máximo, 10 % en moles de lípidos PEGilados y/o, a lo máximo, 10 % en moles de lípidos cargados negativamente. Los lípidos PEGilados preferidos están compuestos de un polímero de PEG con una masa molecular entre 200 y 20 000 dalton en un extremo y una molécula lipófila de anclaje en el otro extremo. Típicamente, las moléculas de anclaje se eligen del grupo de fosfolípidos y esteroides. Los lípidos PEGilados preferidos son PEG 2000-Diestearoilfosfatidil Etanolamina (PEG-DSPE) y PEG 2000-colesterol. Los lípidos cargados negativamente preferidos son DiPalmitoil Fosfatidil Glicerol (DPPG) y Diestearoil Fosfatidil Glicerol (DSPG). Además, los liposomas para usar en un método de acuerdo con la presente invención comprenden, preferentemente, un esteroide o alcohol esteroide de origen sintético o natural que tiene un grupo hidroxilo en la posición 3 del anillo-A. De este grupo de compuestos de esteroide se prefiere el colesterol.

40 La fracción de polímeros de lípidos conjugados y lípidos cargados negativamente es de 0-10 % en moles, y preferentemente, de 1 - 10 % en moles, con mayor preferencia de 2.5 - 10 % en moles, basado en la relación molar total de los lípidos formadores de vesícula en la formulación. La presencia de lípidos cargados negativamente y especialmente de los conjugados polímero-lípido en la formulación liposomal estabiliza la formulación y tiene un efecto favorable sobre el tiempo de circulación del liposoma. Sin embargo, mediante una selección cuidadosa de las composiciones lipídicas específicas según las especificaciones físicas, pueden obtenerse largos tiempos de circulación adecuados sin usar un conjugado PEG-lípidos o lípidos cargados negativamente. Por ejemplo, los liposomas de 50-100 nm de DSPC y colesterol y/o los esfingolípidos como la esfingomielina son adecuados para usar en un método de acuerdo con la invención.

50 En una modalidad particularmente preferida, la invención proporciona un liposoma para usar de acuerdo con la invención, en donde dicho liposoma comprende 0-50 % en moles de colesterol, 50-90 % en moles de lípidos formadores de vesículas no cargados parcialmente sintéticos o totalmente sintéticos, 0-10 % en moles de lípidos formadores de vesículas anfipáticos acoplados a polietilenglicol, y 0-10 % en moles de un lípido formador de vesículas cargado negativamente. Tal liposoma se fabrica, por ejemplo, de acuerdo con los métodos descritos en los documentos WO 02/45688 o WO 03/105805. Sin embargo, las dosis bajas y las frecuencias de tratamiento de acuerdo con la presente invención no se describen en esos documentos. Los liposomas para usar en un método de acuerdo con la invención tienen, preferentemente, un diámetro de partícula promedio en el intervalo de tamaño de entre aproximadamente 75 y 150 nm. Como se indicó anteriormente, dicho lípido formador de vesículas parcialmente sintético o totalmente sintético se selecciona, preferentemente, del grupo que consiste en DSPC, DPPC, HSPC y HEPC.

60 Los ejemplos específicos de liposomas para usar en un método de acuerdo con la invención son:

- liposomas compuestos de lípidos formadores de vesículas no cargados, que incluyen hasta 10 por ciento en moles de un lípido formador de vesícula anfipático derivatizado con polietilenglicol y que incluyen, opcionalmente, no más de 10 por ciento en moles de lípidos formadores de vesículas cargados negativamente, cuyos liposomas tienen un diámetro promedio de partícula en el intervalo de tamaño de 40-200 nm y que contiene un corticoesteroide, caracterizado porque el corticoesteroide está presente en una forma soluble en agua;

- liposomas compuestos de colesterol y lípidos formadores de vesículas no cargados seleccionados de DSPC, HSPC, HEPC y DPPC, cuyos liposomas tienen un diámetro de partícula promedio seleccionado en el intervalo de tamaño de 40-200 nm y contienen un corticoesteroide caracterizado porque el corticoesteroide está presente en una forma soluble en agua;
- 5 • liposomas compuestos de lípidos formadores de vesículas no cargados y no más de 5 por ciento en moles de dipalmitoil fosfatidil glicerol cargado negativamente, cuyos liposomas tienen un diámetro de partícula promedio seleccionado en el intervalo de tamaño de 40-200 nm y contienen un corticoesteroide caracterizado porque el corticoesteroide está presente en una forma soluble en agua;
- 10 • liposomas compuestos de colesterol y lípidos formadores de vesículas no cargados seleccionados de fosfolípidos que son parcial o totalmente sintéticos, que incluyen, opcionalmente, no más de 5 por ciento en moles de lípidos formadores de vesículas cargados negativamente, cuyos liposomas tienen un diámetro de partícula promedio seleccionado en el intervalo de tamaño de 40-200 nm y contienen un corticoesteroide caracterizado porque el corticoesteroide está presente en una forma soluble en agua.
- 15 Como se dijo, los liposomas usados de acuerdo con la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los métodos usados en la preparación de liposomas o liposomas de PEG convencionales, por ejemplo, tal como se describe en los documentos WO 02/45688 o WO 03/105805. La carga pasiva de los ingredientes activos en los liposomas mediante la disolución de los corticoesteroides en la fase acuosa es suficiente para alcanzar la encapsulación suficiente, pero además, pueden usarse otros métodos para aumentar aún más la eficiencia de la encapsulación. Los componentes lipídicos usados
- 20 en la formación de los liposomas pueden seleccionarse a partir de una diversidad de lípidos formadores de vesículas, tales como fosfolípidos, esfingolípidos y esteroides. Parece ser posible la sustitución (completa o parcial) de estos componentes básicos, por ejemplo, las esfingomielinas y el ergosterol. Para la encapsulación efectiva de los corticoesteroides solubles en agua en los liposomas, lo que de esta manera evitaría las fugas del fármaco de los liposomas, los componentes de fosfolípidos que tienen cadenas acilo saturadas y que proporcionan rigidez, parecen ser
- 25 especialmente útiles.

Una composición de liposomas para usar en un método de acuerdo con la presente invención comprende un corticoesteroide soluble en agua. El término "soluble en agua" se define en la presente descripción como que tiene una solubilidad a una temperatura de 25 °C de al menos 10 g/L de agua o agua tamponada a pH neutro. Los corticoesteroides

30 solubles en agua que pueden usarse ventajosamente de acuerdo con la presente invención son sales de metales alcalinos y amonio preparadas a partir de corticoesteroides, que tienen un grupo hidroxilo libre, y ácidos orgánicos, tales como los ácidos dicarbónicos, saturados e insaturados alifáticos (C2 - C12), y ácidos inorgánicos, tales como el ácido fosfórico y el ácido sulfúrico. Como sales de metales alcalinos se prefieren las sales de potasio y de sodio. Además, pueden usarse otros derivados de corticoesteroides con carga positiva o negativa. Los ejemplos específicos de los corticoesteroides

35 solubles en agua son el fosfato de sodio de betametasona, fosfato de sodio de desonida, fosfato de sodio de dexametasona, fosfato de sodio de hidrocortisona, succinato de sodio de hidrocortisona, fosfato disódico de metilprednisolona, succinato de sodio de metilprednisolona, fosfato de sodio de prednisolona, succinato de sodio de prednisolona, hidrocortisona, succinato de sodio de prednisolona, succinato de sodio de prednisona, fosfato disódico acetónica de triamcinolona y fosfato disódico acetónica de triamcinolona. De estos corticoesteroides, se prefieren fosfato disódico de prednisolona, succinato de sodio de prednisolona, fosfato disódico de metilprednisolona, succinato de sodio de metilprednisolona, fosfato disódico de dexametasona y fosfato disódico de betametasona. Los corticoesteroides

40 mencionados anteriormente se usan normalmente en el tratamiento sistémico de enfermedades y trastornos inflamatorios. Por lo tanto, en una modalidad, el primer corticoesteroide está comprendido dentro de un liposoma para usar en un método de acuerdo con la invención y/o el segundo corticoesteroide libre es un corticoesteroide para administración sistémica.

45 Como se usa en la presente descripción, un corticoesteroide para administración sistémica significa que en la práctica clínica dicho corticoesteroide se usa en el tratamiento sistémico de enfermedades inflamatorias.

Debido a que se ha demostrado que mediante el uso de una forma soluble en agua de un corticoesteroide en liposomas de circulación prolongada, que tienen un diámetro de partícula promedio de 40-200 nm, se produce un direccionamiento

50 efectivo del fármaco hacia los sitios de inflamación, la presente invención, además, puede aplicarse ventajosamente a los corticoesteroides, que por diversas razones normalmente se usan para uso tópico. Tales corticoesteroides incluyen, por ejemplo, dipropionato de alclometasona, amcinonida, monopropionato de beclometasona, betametasona 17-valerato, ciclometasona, propionato de clobetasol, butirato de clobetasol, propionato de deprodrina, desonida, desoximetasona, acetato de dexametasona, valerato de diflucortolona, diacetato de diflurasona, diflucortolona, difluprednato, pivalato de flumetasona, flunisolida, acetato acetónica de fluocinolona, fluocinonida, pivalato de fluocortolona, acetato de fluormetolona, acetato de fluprednido, halcinonida, halometasona, acetato de hidrocortisona, medrisona, acetato de metilprednisolona, furoato de mometasona, acetato de parametasona, prednicarbo, acetato de prednisolona, prednilideno, rimexolona, pivalato de tixocortol y triamcinolona hexacetónido. Los corticoesteroides tópicos de especial

60 interés son, por ejemplo, budesonida, flunisolida y propionato de fluticasona, que experimentan un aclaramiento rápido, eficiente, tan pronto como estos fármacos se hacen disponibles en la circulación general. Mediante la preparación de una forma soluble en agua de estos esteroides y la encapsulación de estos en liposomas de circulación prolongada, de acuerdo con la presente invención, ahora es posible administrar sistémicamente tales corticoesteroides para alcanzar el suministro del fármaco en el sitio específico, lo que evita de esta manera los efectos adversos asociados con el tratamiento sistémico y se superan los problemas que son inherentes al corticoesteroide, tal como un rápido aclaramiento. Con

65 respecto a esto, el fosfato disódico de budesonida parece ser una sal de gran interés. Por lo tanto, en una modalidad, el

5 primer corticoesteroide comprendido dentro de un liposoma para usar en un método de acuerdo con la invención y/o el segundo corticoesteroide libre es un corticoesteroide para aplicación tópica. Como se usa en la presente descripción, "un corticoesteroide para aplicación tópica" significa que dicho corticoesteroide se usa en la práctica clínica en el tratamiento tópico de enfermedades inflamatorias, es decir, se aplica en superficies corporales tales como la piel o las membranas mucosas tales como las de la vagina, el ano, garganta y ojos.

10 Los ejemplos de los trastornos inflamatorios que pueden tratarse con éxito con las composiciones liposomales de acuerdo con la presente invención son trastornos inflamatorios del tejido conectivo, enfermedades inflamatorias del riñón y trastornos inflamatorios del intestino (IBD). Los ejemplos específicos de los trastornos inflamatorios del tejido conectivo son la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico (con nefritis, por ejemplo, como una de sus manifestaciones más notables), la espondilitis anquilosante, la artrosis y la artritis psoriásica. Preferentemente, un trastorno inflamatorio tratado con un método de acuerdo con la presente invención es una enfermedad reumática, con mayor preferencia la artritis reumatoide, o un trastorno inflamatorio del intestino, o una enfermedad inflamatoria del riñón. De los trastornos inflamatorios del intestino, la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn son los trastornos inflamatorios preferidos tratados de acuerdo con la presente invención. Las enfermedades inflamatorias del riñón preferidas tratadas de acuerdo con la presente invención son la glomerulonefritis, la nefritis del lupus, el rechazo agudo de trasplantes y el fallo de la fístula arteriovenosa.

20 La invención se explica adicionalmente en los siguientes ejemplos. Estos ejemplos no limitan el alcance de la invención, sino que simplemente sirven para aclarar la invención.

Breve descripción de los dibujos

25 Figura 1. Actividad terapéutica del tratamiento con liposomas y fosfato de prednisolona libre (PLP) en ratas con artritis inducida por adyuvantes.

A. Efecto sobre la puntuación de la inflamación macroscópica de la pata de un tratamiento único con liposomas-polietilenglicol (PEG) que contienen PLP 10 mg/kg (círculos sólidos), PLP libre 10 mg/kg (cuadrados sólidos), y el tratamiento control de solución salina (cuadrados abiertos).

30 B. Efecto sobre la puntuación del tratamiento con liposomas-polietilenglicol (PEG) que contienen PLP 20 mg/kg (círculos sólidos), tratamiento diario con PLP libre 20 mg/kg (cuadrados sólidos) y control de solución salina (cuadrados abiertos). Las barras muestran la media y la SEM de 5 ratas. El tratamiento tuvo lugar en el día 14.

Figura 2. Actividad terapéutica de un tratamiento único con niveles de dosis crecientes de liposomas-polietilenglicol (PEG) que contienen fosfato de prednisolona (PLP) en ratas con artritis inducida por adyuvantes.

35 A. Efecto sobre la puntuación de la inflamación macroscópica de la pata del tratamiento con liposomas-PEG que contienen PLP 1 mg/kg (círculos grises), PLP libre 10 mg/kg (cuadrados sólidos), y control de solución salina (cuadrados abiertos).

B. Efecto sobre la puntuación del tratamiento con liposomas-PEG que contienen PLP 2 mg/kg (círculos grises), liposomas-PEG que contienen PLP 5 mg/kg (cuadrados sólidos), y control de solución salina (cuadrados abiertos). Las barras muestran la media y la SEM de 3-5 ratas. El tratamiento tuvo lugar en el día 14 (A) y en el día 13 (B).

40 Figura 3. Efecto sobre la puntuación de la Actividad de la Enfermedad EULAR (puntuación DAS 28) del tratamiento con liposomas-PEG que contienen PLP 150 mg (2 mg/kg) (círculos sólidos) y una dosis equipotente de metilprednisolona 120 mg (1.6 mg/kg) (formulación de depósito intramuscular, cuadrados abiertos). Las barras muestran la media y la SEM de 7 sujetos humanos en ambos grupos de tratamiento. Los valores se expresan como el % de la puntuación de la enfermedad en el día del tratamiento (punto de referencia inicial), el punto de referencia inicial se define como el 100 %.

45 Figura 4. Distribución de pacientes que obtienen una respuesta EULAR buena, moderada o nula después del tratamiento con liposomas-PEG que contienen PLP 150 mg (2 mg/kg) (medicación de prueba) o una dosis equipotente de metilprednisolona de 120 mg (1.6 mg/kg) (medicación de referencia). Las barras muestran la media de 7 sujetos humanos en ambos grupos de tratamiento.

50 Figura 5. Intensidad del dolor determinada por la puntuación VAS después del tratamiento con liposomas-PEG que contienen PLP 150 mg (2 mg/kg) (medicación de prueba) o una dosis equipotente de metilprednisolona de 120 mg (1.6 mg/kg) (medicación de referencia).

Las barras muestran la media y la SEM de 7 sujetos humanos en ambos grupos de tratamiento. Los valores se expresan como el % de la puntuación VAS en el día del tratamiento.

Figura 6. Actividad terapéutica de un tratamiento único con liposomas-PEG que contienen fosfato de prednisolona (PLP 2 mg/kg) en ratas versus humanos.

55 A. Efecto en ratas sobre las puntuaciones de la enfermedad macroscópica como el % del punto de referencia inicial (100 %).

B. Efecto en humanos sobre la Puntuación de la Actividad de la Enfermedad EULAR (puntuación DAS 28) como un % del punto de referencia inicial (100 %).

Las barras muestran la media y la SEM de 3-5 ratas (A) y 7 humanos (B).

60 Figura 7. Efecto sobre la Puntuación de la Actividad de la Enfermedad EULAR (puntuación DAS 28) de un tratamiento único con:

A. liposomas-PEG que contienen PLP 150 mg (2 mg/kg) en pacientes que recibieron terapia crónica con metotrexato (círculos sólidos, n=4) comparados con pacientes que no tomaban metotrexato (cuadrados abiertos, n=3).

65 B. Una dosis equipotente de metilprednisolona de 120 mg (1.6 mg/kg) (formulación intramuscular de depósito) en pacientes que recibieron terapia crónica con metotrexato (círculos sólidos, n=4) comparados con pacientes que no tomaban metotrexato (cuadrados abiertos, n=3).

Las barras muestran la media y la SEM. Los valores se expresan como el % de la puntuación de la enfermedad en el día del tratamiento (punto de referencia inicial), el punto de referencia inicial se define como el 100 %.

EJEMPLOS

5

Ejemplo 1: estudio de artritis experimental en ratas

Formulación

10 Los liposomas-PEG que contienen fosfato de prednisolona se componen de dipalmitoil fosfatidilcolina (DPPC) 750 mg, colesterol 250.8 mg y PEG-distearoilfosfatidiletanol-amina (PEG-DSPE) 267.6 mg. Estos componentes se pesaron y se mezclaron en un matraz de fondo redondo de 100 mL. Los lípidos se disolvieron en aproximadamente 30 mL de etanol y después se evaporaron a sequedad en un Rotavapor durante 1 hora al vacío a 40 °C. Se pesaron 1200 mg de fosfato disódico de prednisolona y se disolvieron en 12 mL de agua esterilizada. La solución se añadió a la película de lípidos seca y se agitó durante una hora en presencia de perlas de vidrio para permitir la hidratación completa de la película de lípidos. La suspensión liposomal se transfirió a un extrusor (Avestin, volumen máximo 15 mL) y se realizó la extrusión a presión, mediante el uso de nitrógeno y de filtros de policarbonato con tamaños de poros por debajo de 100 nm. Posteriormente, la suspensión liposomal se dializó frente a solución salina estéril. El tamaño de partícula promedio de los liposomas se determinó mediante dispersión dinámica de la luz y se encontró que era de 93.1 ± 1.2 nm, el índice de polidispersión es de 0.095 ± 0.024 . La eficiencia de encapsulación del fosfato de prednisolona se determinó por medio de un método de HPLC y se encontró que estaba entre el 3 y el 4 %. La suspensión de liposomas se almacenó en una atmósfera de nitrógeno a 4 °C y se encontró que era estable durante más de un año.

25 Ratas, artritis experimental y protocolo del estudio

Las ratas Lewis se inmunizaron por vía subcutánea en la base de la cola con *Mycobacterium tuberculosis* inactivado por calor en adyuvante incompleto de Freund. La inflamación de la pata comenzó entre los días 9 y 12 después de la inmunización, alcanzó la máxima gravedad aproximadamente después de 20 días, y después se resolvió gradualmente. La evaluación de la enfermedad se realizó visualmente mediante la puntuación de la gravedad de la inflamación de la pata, puntuación máxima de 4 puntos por pata, y medición de la pérdida de peso corporal inducida por la enfermedad. La eficacia terapéutica del fosfato de prednisolona liposomal sobre estas variables se comparó con dosis iguales del fármaco no encapsulado. Las ratas se trataron cuando se alcanzó el puntaje promedio > 6 (en el día 14 o 15 después de la inducción de la enfermedad).

35 Resultados

Se observó una remisión completa de la inflamación en 4 de 5 ratas dentro de los 3 días posteriores al tratamiento con una dosis única de fosfato de prednisolona liposomal a 10 mg/kg de fosfato de prednisolona (Figura 1A). El fosfato de prednisolona no encapsulado, como una inyección única, no alteró significativamente el curso de la enfermedad. Por lo tanto, se decidió inyectar una dosis aún mayor de 20 mg/kg de prednisolona no encapsulada diariamente durante 7 días. Estos regímenes de tratamiento disminuyeron los puntajes de inflamación desde un promedio de 6.5 (día 14) hasta valores promedio de alrededor de 5.0 desde el día 15 hasta el día 21 (el tratamiento de control con solución salina diaria alcanzó un máximo de 10.6 en el día 20, Figura 1B). Sin embargo, una única inyección de la misma dosis de fosfato de prednisolona liposomal de 20 mg/kg en el día 14 resultó en la desaparición de los síntomas de la artritis inducida por adyuvante (AA) hasta el día 20.

Además, se evaluaron los niveles de dosis inferiores a 10 mg/kg de prednisolona liposomal en el modelo de artritis inducida por adyuvante en ratas. La eficacia a estos niveles de dosis demostró ser de corta duración. 1 mg/kg de prednisolona liposomal tiene un efecto limitado solamente durante 4 días (Figura 2A), mientras que 2 mg/kg muestra la misma duración del efecto aunque ligeramente más efectiva (Figura 2B). Incluso a 5 mg/kg, la actividad terapéutica no dura más de 1 semana (Figura 2B).

Ejemplo 2: estudio de RA humana

55 Formulación

Los liposomas de polietilenglicol (PEG) que contienen prednisolona están compuestos por una bicapa lipídica que contiene un compartimento acuoso en el que se atrapa el derivado de fosfato disódico soluble en agua de la prednisolona. Cada mL de la formulación contiene fosfato de sodio de prednisolona 1.5 mg/mL, palmitoil fosfatidil colina (DPPC) 30 mg, distearoil fosfatidil etanolamina-PEG2000 (PEG-DSPE) 9 mg, y colesterol 8 mg. Los liposomas se dispersan en sacarosa al 10 % tamponada con tampón fosfato a un pH de 7.4.

La formulación se prepara mediante la mezcla de los constituyentes lipídicos con una solución acuosa del corticoesteroide, seguido de una homogeneización repetida de alto cizallamiento para disminuir el tamaño de las vesículas formadas. El corticoesteroide no encapsulado se elimina mediante filtración de flujo tangencial. La esterilización se realiza por filtración sin salida mediante el uso de membranas de filtro de 0.2 micrómetros.

65

La formulación está sujeta a la siguiente caracterización y controles de calidad: tamaño de partícula e índice de polidispersión (100 nm y <0.1 respectivamente medido por dispersión dinámica de la luz), contenido de prednisolona y excipientes lipídicos medidos mediante ensayos de HPLC, esterilidad y pirogenicidad (esta última determinada con el ensayo LAL (Biowhittaker, Walkersville, MD)), y prueba de solvente residual. Toda la materia prima comprada está certificada por GMP y la fabricación de liposomas se realiza en condiciones GMP.

Pacientes

Para evaluar la actividad terapéutica de la formulación de liposomas-PEG que contienen prednisolona en la enfermedad inflamatoria, 16 pacientes con RA activa, que dieron su consentimiento, se inscribieron en un ensayo clínico, en el que 8 pacientes se trataron una vez con liposomas-PEG que contienen prednisolona 150 mg infundidos por vía intravenosa (aproximadamente 2 mg/kg de peso corporal de prednisolona) y 8 pacientes con una dosis equipotente de la formulación de depósito de metilprednisolona 120 mg (intramuscular). Los criterios de elegibilidad fueron los siguientes: edad \geq 18 años, RA de acuerdo con los criterios revisados de ARA de 1987 (Arnett FC, y *otros* 1988), enfermedad activa definida por una Puntuación de la Actividad de la Enfermedad Modificada (DAS 28, Prevoo ML, y *otros* 1995) \geq 3.2 en la consulta de selección.

Los criterios de exclusión incluyeron pruebas renales, hepáticas o hematológicas anormales, embarazo actual, lactancia materna, infecciones o malignidades, afecciones médicas clínicamente graves o inestables y trastornos endocrinos. Dentro de las 2 semanas previas al ingreso en el estudio no se permitieron los GC orales, dentro de las 8 semanas previas al punto de referencia inicial no se permitieron GC intraarticulares o intramusculares y la terapia con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) tenía que ser estable dentro de las 12 semanas previas al inicio del estudio.

Protocolo del estudio

Después de cumplir con los criterios de inclusión y exclusión, se planificó la administración de la medicación del estudio. En el día 1, los pacientes ingresaron en la sala donde recibieron liposomas-PEG que contienen prednisolona/placebo o metilprednisolona/placebo.

Después del punto de referencia inicial, los pacientes se evaluaron semanalmente durante hasta 12 semanas. Cada consulta incluyó evaluación clínica, evaluación de la actividad de la enfermedad, signos vitales, evaluaciones de seguridad, y toma de muestras de sangre. El mismo evaluador midió la actividad de la enfermedad mediante el uso de la Puntuación de Actividad de la Enfermedad (DAS28), y la respuesta a la terapia se evaluó mediante el uso de los criterios de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) (Zandbelt MM, y *otros* 2001; Van Gestel AM, y *otros* 1996). El brote de la enfermedad se definió mediante un aumento del DAS28 de $>$ 1.2 o un aumento del DAS de 0.6-1.2 si esto resultó en un DAS28 de $>$ 5.1, en las evaluaciones semanales (Den Broeder AA, y *otros* 2002).

Análisis de datos

La puntuación DAS 28 fue la medida de resultado primaria para evaluar la eficacia de la intervención del ensayo. El error de tipo I se controló a un nivel de significación de 0.05 para el análisis del resultado primario. Se analizaron diversas medidas de eficacia secundarias para confirmar los hallazgos de la medida primaria. Estos incluyeron los componentes individuales del DAS, la evaluación del paciente para el dolor, la evaluación del médico para la actividad de la enfermedad. Como este fue un ensayo con un número limitado de pacientes, la mayoría de los análisis solamente fueron descriptivos. Cuando pudo aplicarse el análisis estadístico, se usó la prueba t de dos muestras.

Resultados

Para la demostración de eficacia, de los 16 pacientes, se evaluaron 14 pacientes (7 en cada grupo). Se observó una mejoría terapéutica pronunciada durante las primeras semanas después del tratamiento en el grupo de la medicación de prueba (liposomas-PEG que contienen prednisolona) durante las primeras semanas después del tratamiento. En el grupo de la medicación de referencia (metilprednisolona intramuscular) es visible una mejoría terapéutica más lenta y más moderada (Figura 3).

El grupo de la medicación de prueba muestra un mayor porcentaje de respondedores de acuerdo con la definición de respuesta terapéutica de EULAR. De manera interesante, solamente los pacientes en el grupo de la medicación de prueba experimentaron una buena respuesta EULAR (Figura 4). En la medicación de referencia las respuestas observadas son solo moderadas. La intensidad del dolor se midió sobre una línea de 100 mm que abarcaba desde "sin dolor" hasta "dolor extremo". El dolor mejoró y disminuyó más rápidamente en el grupo de LCLP (Figura 5). Se encontró una eficacia significativamente mejor de la medicación de prueba en el nivel de la "Evaluación de la actividad de la RA del Investigador" en comparación con la medicación de control.

El análisis de seguridad mostró un patrón comparable de eventos adversos en ambos grupos de tratamiento. Hubo un evento adverso grave (una reacción moderada a la infusión) probablemente relacionado con la medicación del estudio. La medicación del estudio no generó más problemas de toxicidad.

5 De manera interesante, la eficacia de los liposomas-PEG que contienen prednisolona 2 mg/kg en el estudio en humanos demostró ser mucho más prolongada en comparación con la eficacia de la misma dosis en la artritis experimental de rata, que no duró más de unos pocos días. La Figura 6A muestra la eficacia de un tratamiento único con prednisolona liposomal 2 mg/kg en la artritis de rata y la Figura 6B muestra el efecto a nivel de la inflamación artrítica en humanos (con el propósito de comparación, se definió el valor del punto de referencia inicial en el día del tratamiento como el 100 %).

10 La Figura 7 muestra los efectos terapéuticos de la medicación de prueba y de la medicación de referencia para los pacientes que reciben terapia crónica con metotrexato y para los pacientes que no reciben dicha terapia. Los pacientes que están bajo terapia crónica con metotrexato son más sensibles a la terapia con prednisolona liposomal que los pacientes que no toman metotrexato u otros agentes modificadores de la enfermedad (Figura 7A). Sin embargo, los
15 pacientes que recibieron la medicación de referencia (metilprednisolona intramuscular) no mostraron una mejor respuesta en combinación con metotrexato respecto a los pacientes con la medicación de referencia sin metotrexato (Figura 7B).

Ejemplo 3: estudio del trastorno inflamatorio del intestino humano

20 **Formulación**

Los liposomas-PEG que contienen prednisolona se prepararon como se describió en el Ejemplo 2.

25 **Pacientes**

Veinte sujetos entre las edades de 18 y 75 con colitis ulcerativa activa (UC) se seleccionaron durante una fase de selección de 14 días de acuerdo con los siguientes criterios principales de inclusión/exclusión: ≥ 18 a 75 años de edad, historia documentada de UC (al menos 6 meses) según se evaluó mediante endoscopia y se confirmó mediante mediciones histológicas, una puntuación de Mayo ≥ 5 con una puntuación parcial endoscópica de ≥ 2 y una puntuación parcial del sangrado rectal ≥ 1 y medicación estable (6-MP/azatioprina, 5-ASA, MTX, biológicos) y, en buena salud física y mental (aparte de la enfermedad en estudio) según lo determinado por la historia clínica y el examen físico.

30 **Protocolo del estudio**

35 Cuando un sujeto se asignó al azar en el brazo del producto en investigación, se administraron infusiones únicas de liposoma-PEG que contiene fosfato de sodio de prednisolona (Nanocort) 150 mg IV en 250 mL de solución salina durante al menos 1 hora en el día 1 y en el día 15 (aproximadamente 2 mg/kg de peso corporal de prednisolona). Cuando un sujeto se asignó al azar en el brazo de placebo, se administraron infusiones únicas de solución salina (sin Nanocort) 250 mL durante al menos 1 hora en el día 1 y en el día 15.

40 Después del punto de referencia inicial del estudio, los pacientes se evaluaron semanalmente durante hasta 8 semanas. Cada consulta incluyó evaluación clínica, evaluación de la actividad de la enfermedad, signos vitales, evaluaciones de seguridad, y toma de muestras de sangre. La actividad de la enfermedad se midió como el % de sujetos que obtuvieron remisión clínica o respuesta en los días 15, 29, 57 y 85, medidos mediante la puntuación de Mayo parcial en el grupo de Nanocort versus placebo, y mediante la puntuación de las evaluaciones histopatológicas de las biopsias mediante evaluación microscópica (puntuación de inflamación aguda y escala de clasificación de la inflamación) en el grupo de Nanocort versus placebo.

45 **Resultados**

Hasta el momento se han inscrito 7 pacientes. En la mayoría de los pacientes se observan efectos terapéuticos beneficiosos rápidos y sustanciales.

50 **Referencias**

55 Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, y otros The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-324.

60 Den Broeder AA, Creemers MC, van Gestel AM, van Riel PL. Dose titration using the Disease Activity Score (DAS28) in rheumatoid arthritis patients treated with anti-TNF-alpha. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:638-642.

Metselaar JM, Wauben MH, Wagenaar-Hilbers JP, Boerman OC, Storm G. Complete remission of experimental arthritis by joint targeting of glucocorticoids with long-circulating liposomes. *Arthritis Rheum* 2003; 48(7):2059-66.

65

Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 44-48.

- 5 Van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum* 1996;39:34-40.
- 10 Zandbelt MM, Welsing PM, van Gestel AM, van Riel PL. Health Assessment Questionnaire modifications: is standardisation needed? *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 841-845.

Reivindicaciones

1. Una composición farmacéutica que comprende liposomas compuestos de lípidos formadores de vesículas no cargados, que incluyen, opcionalmente, no más de 10 por ciento en moles de lípidos formadores de vesículas cargados negativamente y/o no más de 10 por ciento en moles de lípidos PEGilados, los liposomas que tienen un diámetro de partícula promedio seleccionado en el intervalo de tamaño de 40-200 nm y que comprende un primer corticoesteroide en forma soluble en agua, para usar en un método para el tratamiento de un trastorno inflamatorio en un humano a una dosis de, a lo máximo, 5 mg/kg de peso corporal de prednisolona o una dosis equipotente de un corticoesteroide diferente de la prednisolona, en donde dicha composición se administra por vía intravenosa y en donde dicho tratamiento tiene una frecuencia de tratamiento de, a lo máximo, una vez cada dos semanas y un efecto terapéutico de larga duración de dos semanas o más.
2. Un kit de partes que comprende:
 - a) una composición farmacéutica que comprende liposomas compuestos de lípidos formadores de vesículas no cargados, que incluyen, opcionalmente, no más de 10 por ciento en moles de lípidos formadores de vesículas cargados negativamente y/o no más de 10 por ciento en moles de lípidos PEGilados, los liposomas que tienen un diámetro de partícula promedio seleccionado en el intervalo de tamaño de 40-200 nm y que comprenden un primer corticoesteroide en forma soluble en agua, que comprende una o más unidades de dosificación, cada unidad de dosificación adecuada para la administración de los liposomas que comprenden el corticoesteroide a una dosis de, a lo máximo, 5 mg/kg de prednisolona o una dosis equipotente de un corticoesteroide diferente de la prednisolona, y
 - b) una composición farmacéutica que comprende un segundo corticoesteroide libre.
3. Una combinación de una composición farmacéutica que comprende liposomas compuestos de lípidos formadores de vesículas no cargados, que incluyen, opcionalmente, no más de 10 por ciento en moles de lípidos formadores de vesículas cargados negativamente y/o no más de 10 por ciento en moles de lípidos PEGilados, los liposomas que tienen un diámetro de partícula promedio seleccionado en el intervalo de tamaño de 40-200 nm y que comprenden un primer corticoesteroide en forma soluble en agua, y una composición farmacéutica que comprende un segundo corticoesteroide libre para usar en un método para el tratamiento de un trastorno inflamatorio en un humano, en donde el primer corticoesteroide se administra a una dosis de, a lo máximo, 5 mg/kg de peso corporal de prednisolona o una dosis equipotente de un corticoesteroide diferente de la prednisolona, en donde dicha composición farmacéutica que comprende liposomas se administra por vía intravenosa con una frecuencia de tratamiento de, a lo máximo, una vez cada dos semanas y en donde dicho tratamiento tiene un efecto terapéutico de larga duración de dos semanas o más.
4. Una combinación de una composición farmacéutica que comprende liposomas compuestos de lípidos formadores de vesículas no cargados, que incluyen, opcionalmente, no más de 10 por ciento en moles de lípidos formadores de vesículas cargados negativamente y/o no más de 10 por ciento en moles de lípidos PEGilados, los liposomas que tienen un diámetro de partícula promedio seleccionado en el intervalo de tamaño de 40-200 nm y que comprenden un primer corticoesteroide en forma soluble en agua, y una composición farmacéutica que comprende un agente modificador de la enfermedad para usar en un método para el tratamiento de un trastorno inflamatorio en un humano, en donde el primer corticoesteroide se administra a una dosis de, a lo máximo, 5 mg/kg de peso corporal de prednisolona o una dosis equipotente de un corticoesteroide diferente de la prednisolona, en donde dicha composición farmacéutica que comprende liposomas se administra por vía intravenosa con una frecuencia de tratamiento de, a lo máximo, una vez cada dos semanas y en donde dicho tratamiento tiene un efecto terapéutico de larga duración de dos semanas o más.
5. Combinación para usar de conformidad con la reivindicación 4, en donde dicho humano recibe terapia de mantenimiento con dicha composición farmacéutica que comprende un agente modificador de la enfermedad y en donde dicho humano recibe un tratamiento temporal con dicha composición farmacéutica que comprende liposomas después de un brote de dicho trastorno inflamatorio.
6. Combinación para usar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5, en donde dicho tratamiento que usa dicho agente modificador de la enfermedad es parte de la terapia de mantenimiento para dicho trastorno inflamatorio, y en donde dicho tratamiento que usa dichos liposomas es un tratamiento temporal después de un brote de dicho trastorno inflamatorio.
7. Combinación para usar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4-6, en donde dicho agente modificador de la enfermedad es metotrexato, hidroxiclороquina, leflunomida, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, un agente 5-ASA, 6-mercaptopurina, micofenolato mofetilo, o azatioprina.
8. Composición farmacéutica para usar o combinación para usar, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-7, en donde dicho trastorno inflamatorio es un trastorno inflamatorio del tejido conectivo, una enfermedad inflamatoria del intestino, o una enfermedad inflamatoria del riñón.

9. Composición farmacéutica para usar o combinación para usar de conformidad con la reivindicación 8, en donde el trastorno inflamatorio del tejido conectivo es una enfermedad reumática o un trastorno inflamatorio del tejido conectivo relacionado.
- 5 10. Composición farmacéutica para usar, kit de partes, o combinación para usar, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde dicho primer corticoesteroide y/o dicho segundo corticoesteroide libre es un corticoesteroide para administración sistémica.
- 10 11. Composición farmacéutica para usar, kit de partes, o combinación para usar, de conformidad con la reivindicación 10, en donde dicho corticoesteroide se selecciona del grupo que consiste en prednisolona, dexametasona y metilprednisolona.
- 15 12. Composición farmacéutica para usar, kit de partes, o combinación para usar, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde dicho primer corticoesteroide y/o dicho segundo corticoesteroide libre es un corticoesteroide para aplicación tópica.
- 20 13. Composición farmacéutica para usar, kit de partes, o combinación para usar, de conformidad con la reivindicación 12 en donde dicho corticoesteroide se selecciona del grupo que consiste en budesonida, flunisolida y propionato de fluticasona.
- 25 14. Composición farmacéutica para usar, kit de partes, o combinación para usar, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde dicha dosis es de:
- a lo máximo, 5 mg/kg de peso corporal de prednisolona, o
- a lo máximo, 4 mg/kg de peso corporal de metilprednisolona o triamcinolona, o
- a lo máximo, 0.8 mg/kg de peso corporal de dexametasona o betametasona, o
- a lo máximo, 1.4 mg/kg de peso corporal de acetato de fludrocortisona.
- 30 15. Composición farmacéutica para usar, kit de partes, o combinación para usar, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde dicha dosis es de:
- a lo máximo, 2.5 mg/kg de peso corporal de prednisolona, o
- a lo máximo, 2 mg/kg de peso corporal de metilprednisolona o triamcinolona, o
- a lo máximo, 0.4 mg/kg de peso corporal de dexametasona o betametasona, o
- a lo máximo, 0.7 mg/kg de peso corporal de acetato de fludrocortisona.

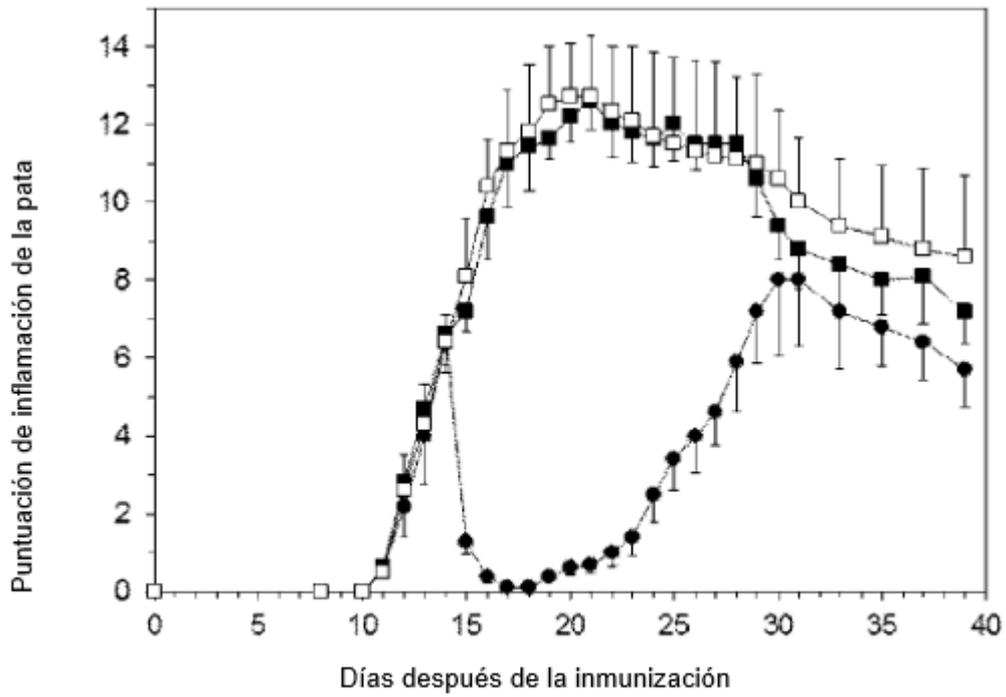


Figura 1A

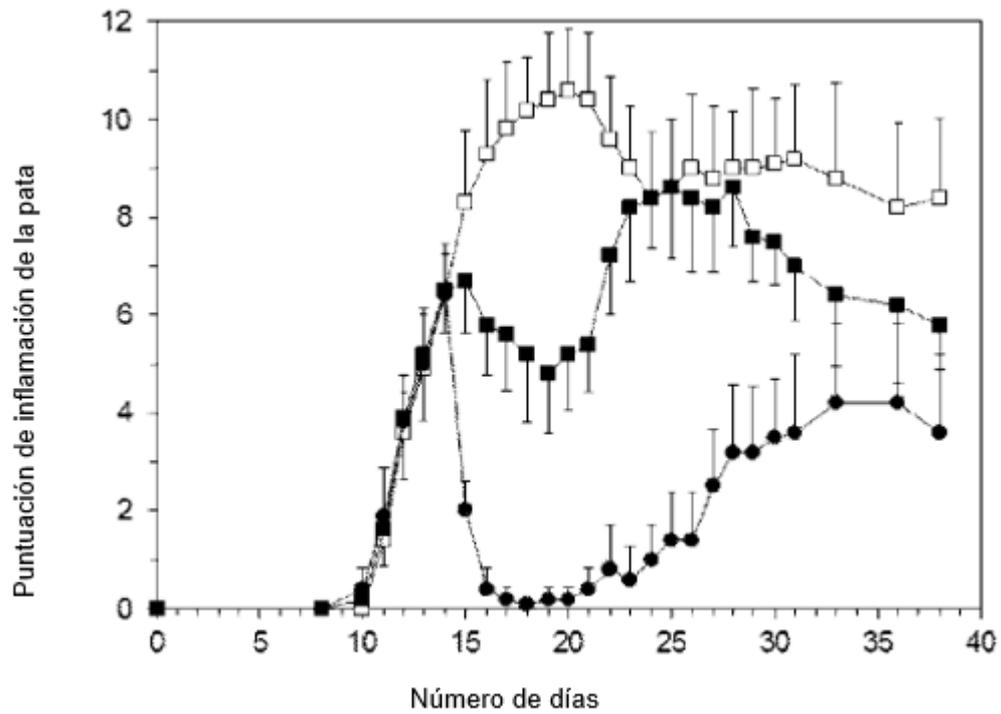


Figura 1B

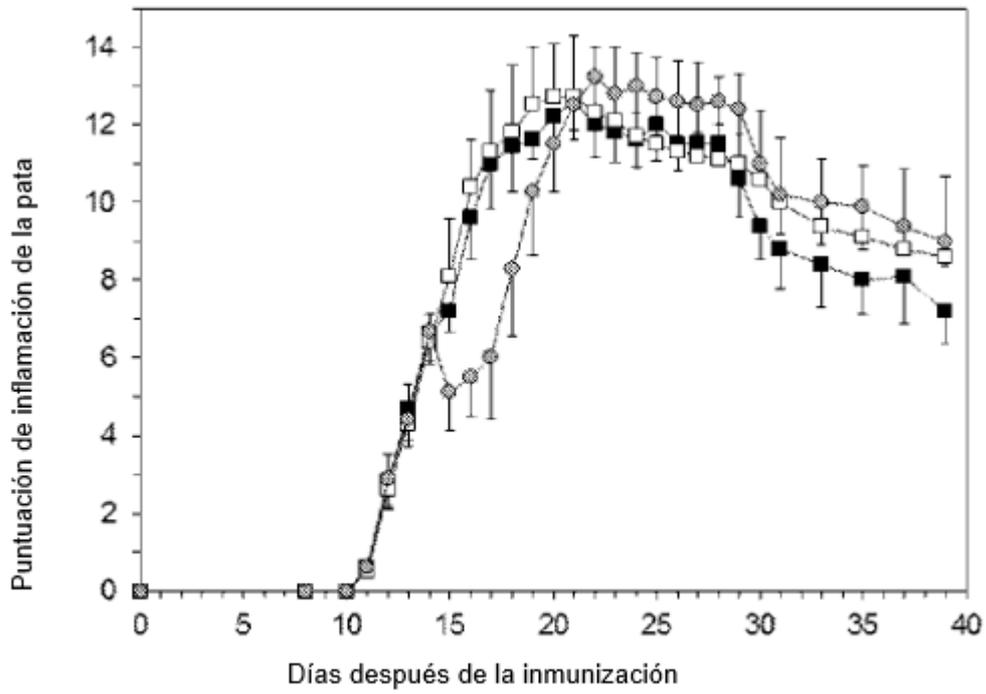


Figura 2A

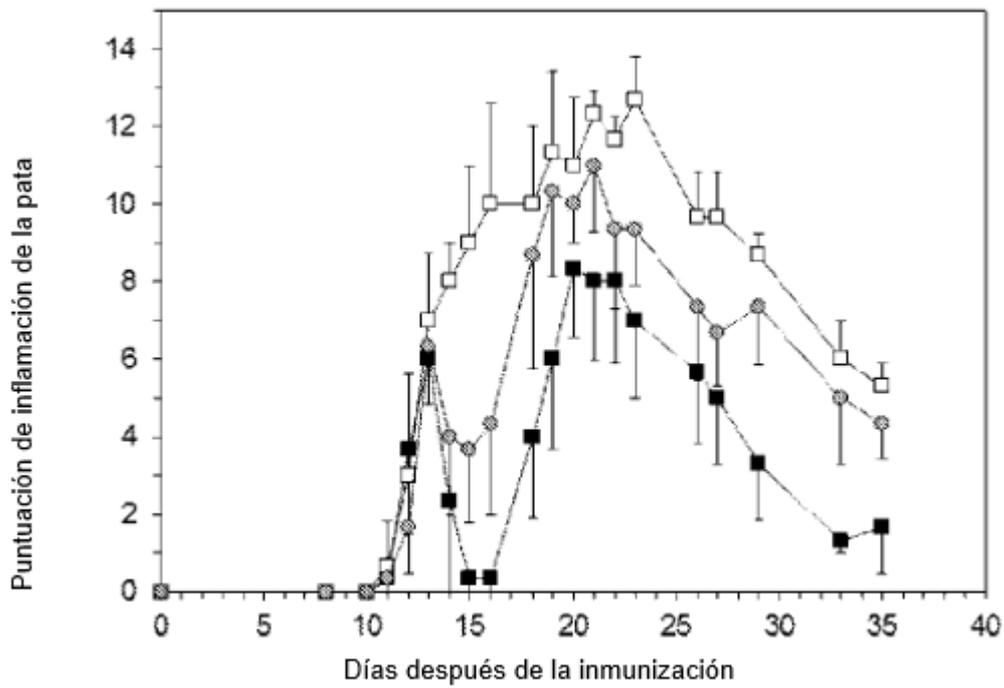


Figura 2B

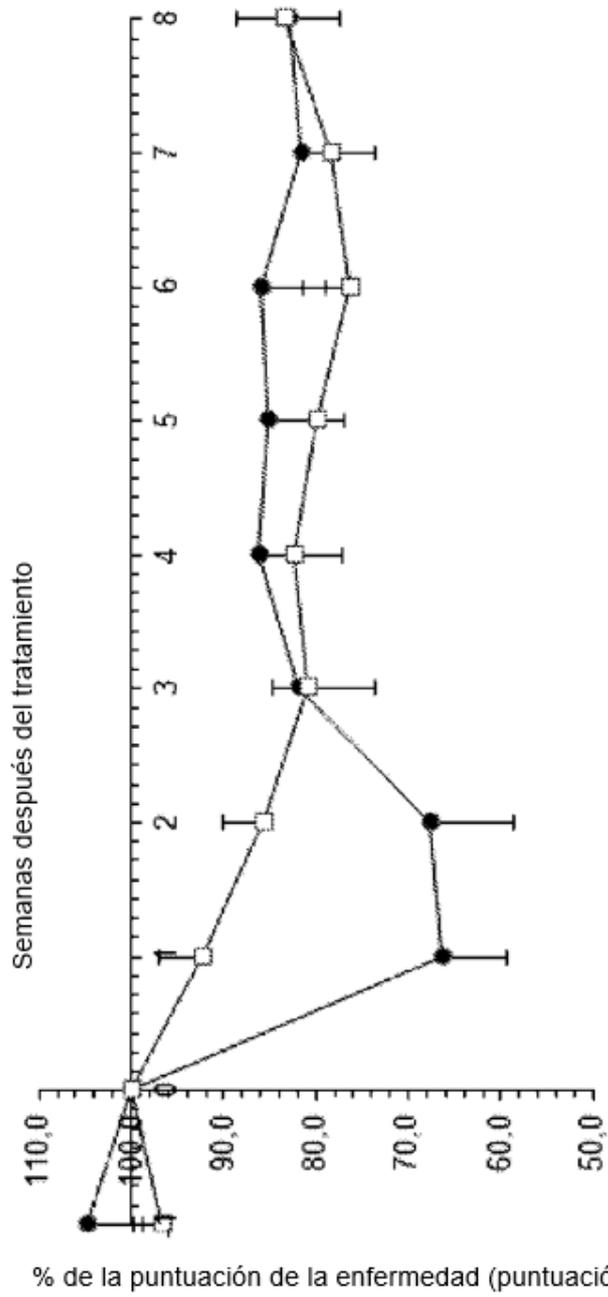


Figura 3

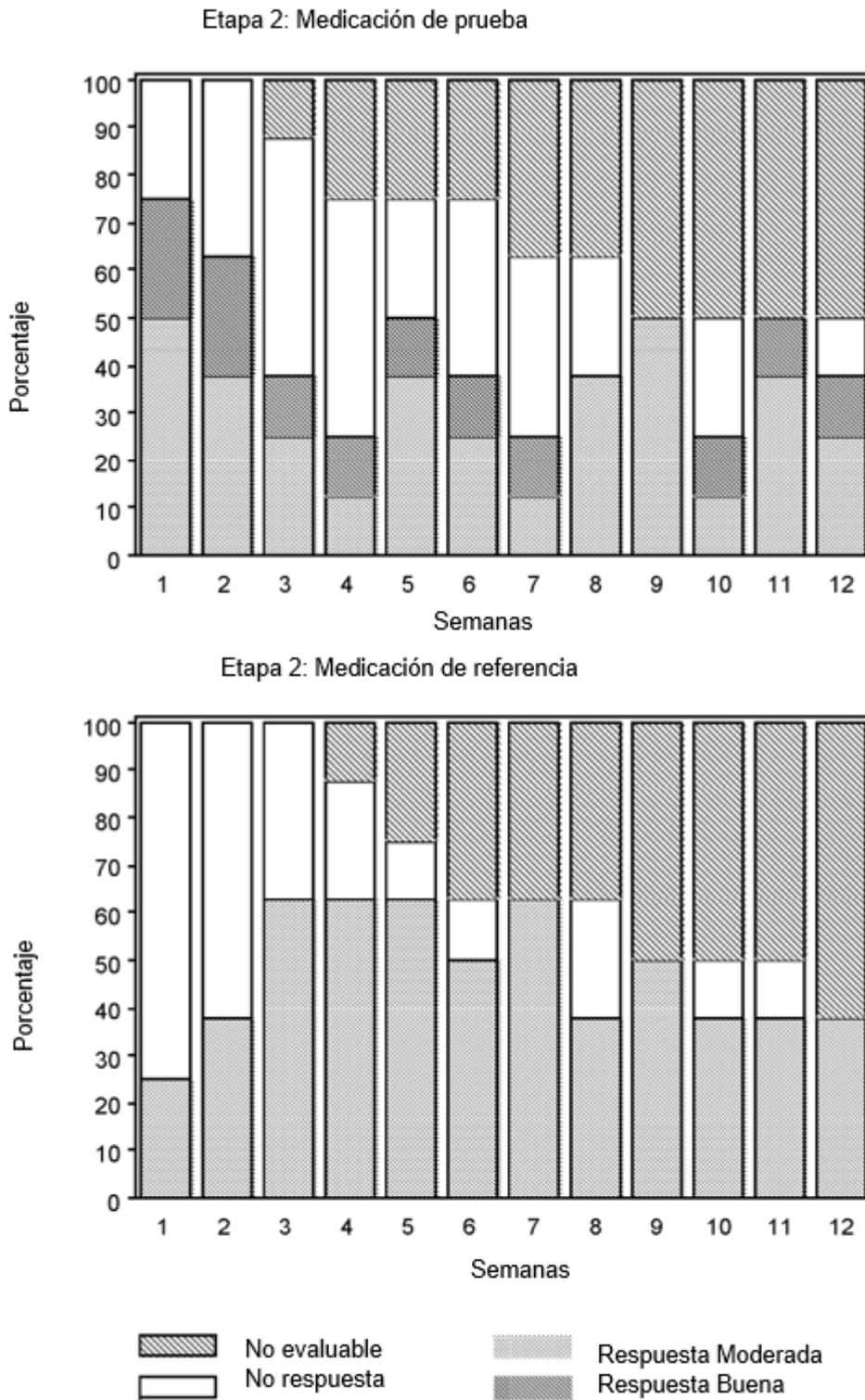


Figura 4

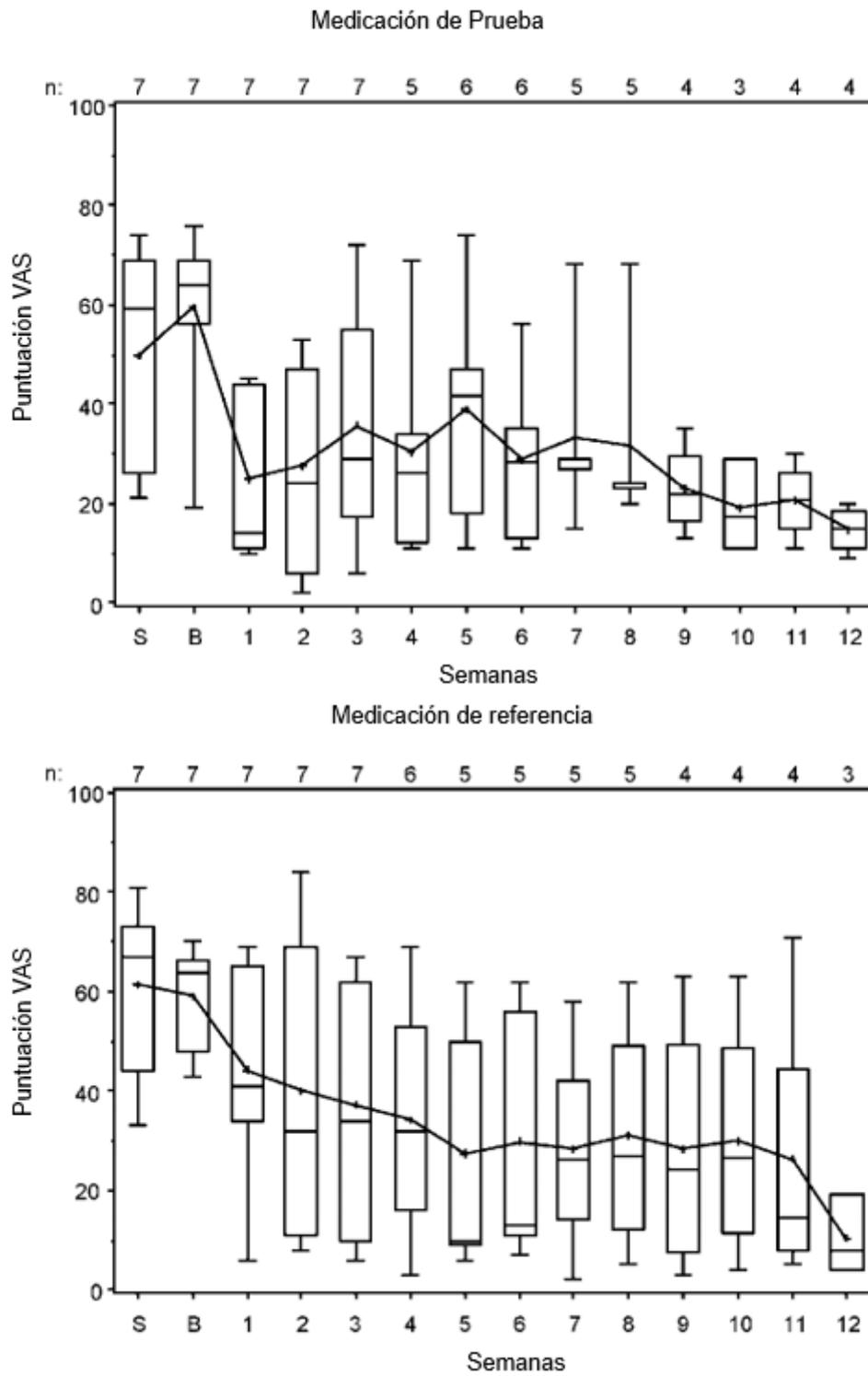


Figura 5

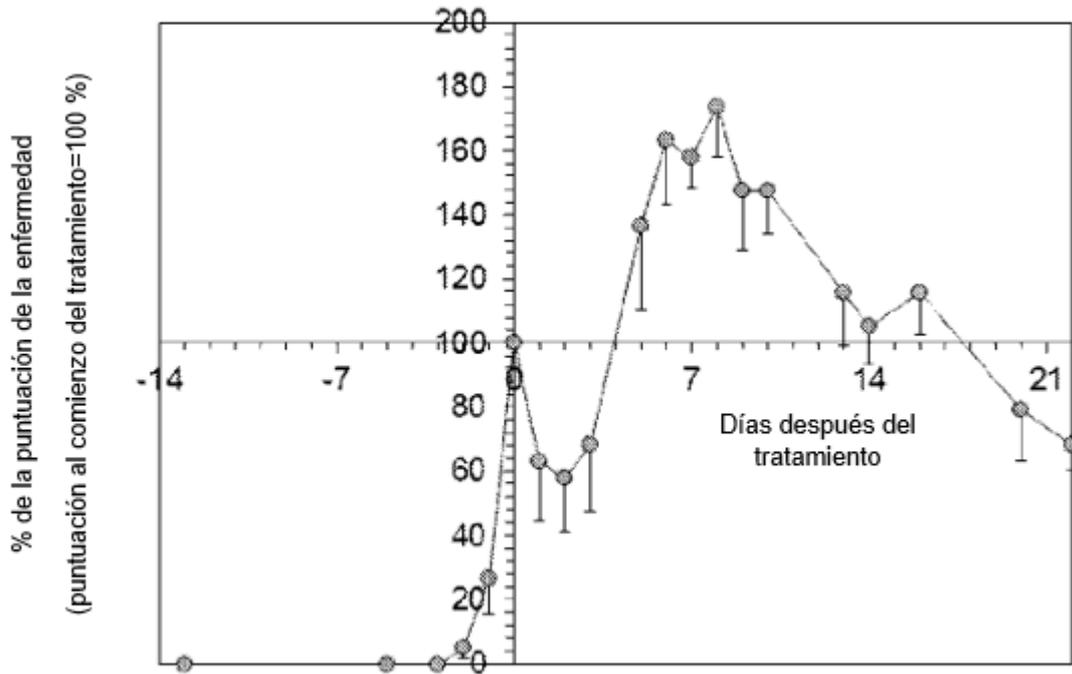


Figura 6A

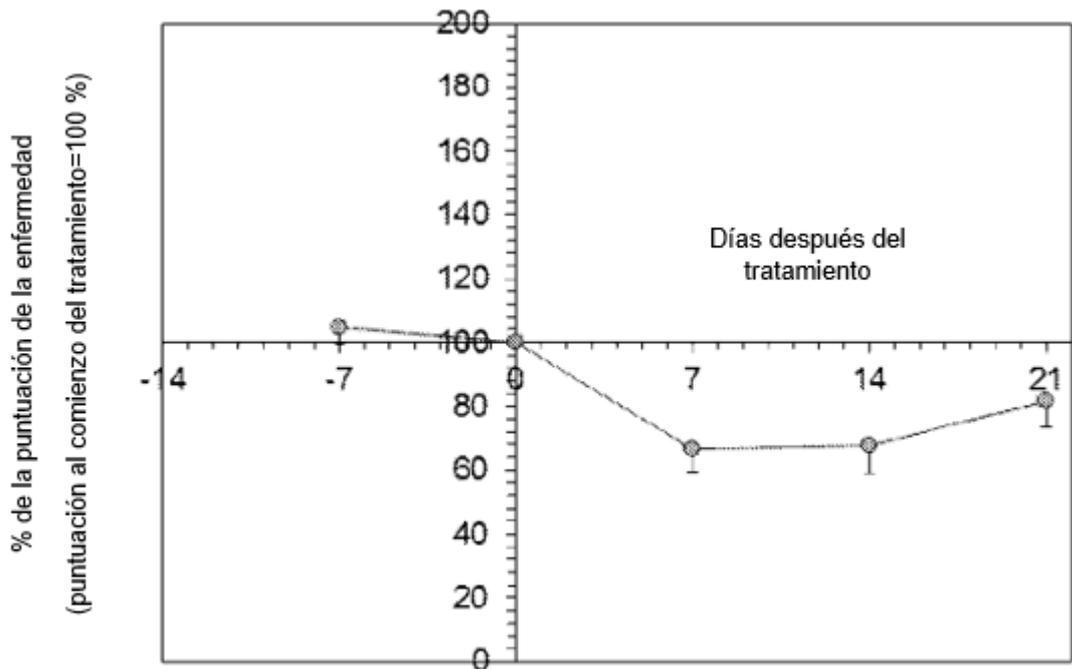


Figura 6B

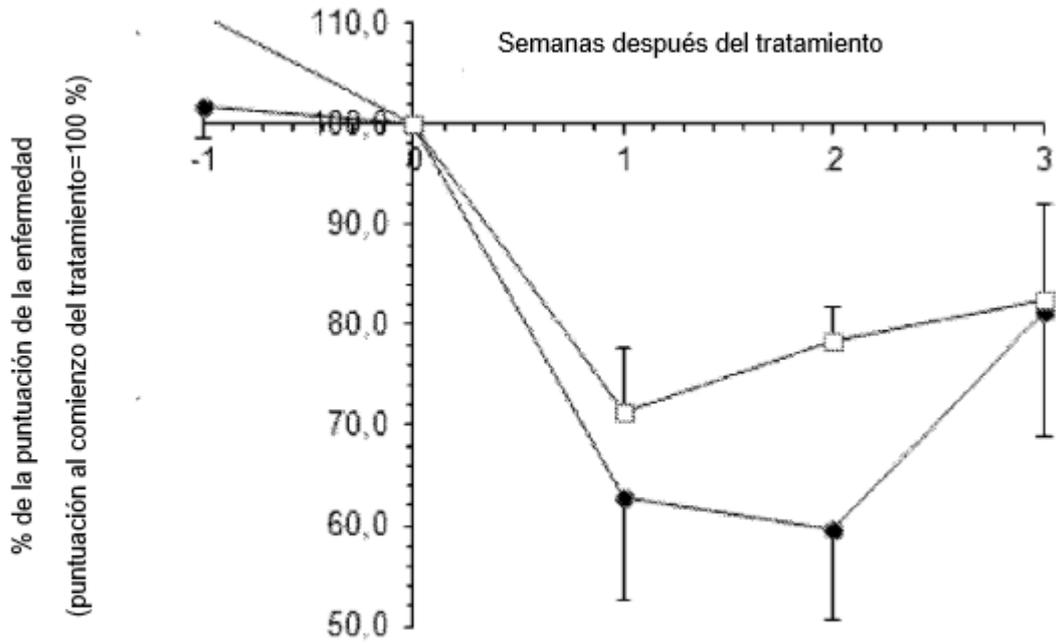


Figura 7A

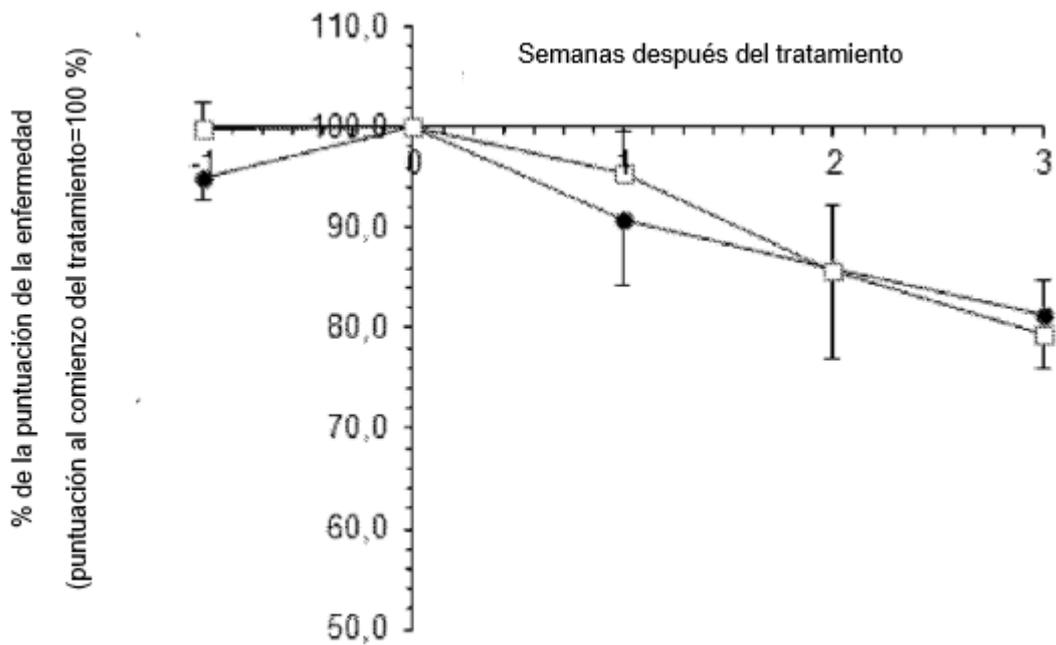


Figura 7B