

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 759 319**

51 Int. Cl.:

**A01N 37/36** (2006.01)

**A61K 31/60** (2006.01)

**A61K 31/616** (2006.01)

**A61P 9/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.03.2013 PCT/US2013/032597**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14098945**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2013 E 13864747 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2019 EP 2934134**

54 Título: **Usos de ácido acetilsalicílico por inhalación**

30 Prioridad:

**20.12.2012 US 201261740407 P**  
**08.03.2013 US 201313791734**

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

**08.05.2020**

73 Titular/es:

**OTITOPIC INC. (100.0%)**  
**10551 Wilshire Boulevard Unit 702**  
**Los Angeles, CA 90024, US**

72 Inventor/es:

**YADIDI, KAMBIZ**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 759 319 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

Usos de ácido acetilsalicílico por inhalación

**Campo**

5 Se describen en la presente memoria aparatos y métodos para la administración de sustancias, por ejemplo, administración de fármacos a los pulmones utilizando inhalación para tratar enfermedades.

**Sumario**

10 Un aspecto de al menos una realización descrita en la presente memoria incluye el reconocimiento de la necesidad de mejores aparatos y métodos para la administración de fármacos para el tratamiento de enfermedades que utilicen una dosis que sea eficaz para reducir el riesgo de un suceso tromboembólico en un paciente, más baja que las dosis tradicionales y que se administre utilizando un mecanismo de administración más directo al torrente sanguíneo sistémico. La invención se define por las reivindicaciones adjuntas

Síntomas y sucesos tromboembólicos

15 Un suceso tromboembólico, tal como infarto de miocardio, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, ictus trombótico, etc., se puede presentar con ciertos síntomas que permiten a un paciente o a un clínico proporcionar una terapia o tratamiento inicial para el suceso. En algunas situaciones, se puede administrar por vía oral una aspirina de 81 mg, de dosis baja o aspirina infantil o una aspirina regular (330 mg) para proporcionar un tratamiento inicial para el paciente.

20 Según algunas realizaciones descritas en la presente memoria, se comprende que este tratamiento puede no actuar tan rápidamente como sería necesario para proporcionar un efecto terapéutico suficiente y, por lo tanto, puede llevar a un resultado menos preferido. Por lo tanto, en algunas realizaciones, se describe un sistema de administración de fármacos y métodos relacionados que proporcionan una ruta y tratamiento acelerados y más eficientes para reducir el riesgo de un suceso tromboembólico y/o proporcionar tratamiento para un suceso tromboembólico. Por ejemplo, algunas realizaciones proporcionan sistemas y métodos para administrar un fármaco antiinflamatorio no esteroideo ("AINE") por inhalación, tal como por un inhalador de polvo seco ("DPI") o un inhalador de dosis medida ("MDI").

25 Mecanismos de administración de los fármacos

Los fármacos se pueden administrar por vía oral de diferentes maneras, tales como líquidos, cápsulas, comprimidos o comprimidos masticables. La vía oral se utiliza muy frecuentemente porque es la más conveniente, más segura y menos costosa. Sin embargo, la administración oral de fármacos tiene limitaciones debido a la forma en que un fármaco se mueve típicamente a través del tracto digestivo.

30 Por ejemplo, cuando un fármaco se administra por vía oral, se absorbe en la boca, en el estómago y en el intestino delgado. Antes de que el fármaco entre en el torrente sanguíneo, debe atravesar la pared intestinal y viajar al hígado. Mientras pasa a través de la pared intestinal y del hígado, el fármaco es metabolizado, lo que puede disminuir la cantidad de fármaco que realmente llega al torrente sanguíneo. El metabolismo del fármaco reduce la biodisponibilidad del fármaco y a menudo se denomina el "efecto de primer paso". La fracción de fármaco perdida durante el efecto de primer paso generalmente se determina por absorción en el hígado y en la pared intestinal, y las enzimas de la luz gastrointestinal, las enzimas de la pared intestinal, las enzimas bacterianas y las enzimas hepáticas (del hígado).

40 En general, el efecto de primer paso en la aspirina reduce significativamente la biodisponibilidad de la dosis administrada. Por ejemplo, debido a las condiciones ácidas en el estómago, la aspirina se absorbe en el estómago y en el intestino delgado superior. Después de ser absorbida, la aspirina es metabolizada a ácido acético y salicilato. Cuando se toma por vía oral, generalmente solo aproximadamente uno a dos tercios de la dosis de aspirina es biodisponible debido al efecto de primer paso.

45 Por ejemplo, en Iwamoto K., Gastrointestinal and hepatic first-pass metabolism of aspirin in rats, J Pharm Pharmacol. 1982 Mar; 34 (3), pp. 176-80, el estudio examina la absorción de la aspirina en cuatro sujetos machos después de una solución oral de 650 mg. Como se indica en el informe del estudio, "el proceso de absorción parece que sigue una cinética de primer orden, con una semivida que varía de 4,5 a 16,0 min entre sujetos. La comparación del área bajo la curva de concentración plasmática de aspirina-tiempo después de administración por las vías intravenosa y oral indicó que solamente el 68 % de la dosis alcanzó la circulación periférica intacta.

50 Se ha determinado que incluso los fármacos que se administran por inhalación experimentan un efecto de primer paso. Para la administración de fármacos por inhalación, las partículas más pequeñas avanzan por vía nasal, bajan por la tráquea y llegan a los pulmones. El tamaño de las partículas puede ser determinante de la eficacia general del tratamiento. Una vez dentro de los pulmones, estas partículas se absorben en el torrente sanguíneo.

Hay pocos fármacos que se administran por inhalación porque la dosis de un fármaco inhalado, así como el tiempo de administración, pueden a menudo ser difíciles de medir. Normalmente, se utiliza este método para administrar

fármacos que actúan específicamente sobre los pulmones, tales como los fármacos antiasmáticos en aerosol en recipientes de dosis medidas, y para administrar los gases utilizados para anestesia general.

#### Farmacocinética de la aspirina

5 Aspirina es la forma acetilada del ácido salicílico, y el compuesto químico activo de la aspirina se llama ácido acetilsalicílico (ASA). La aspirina es utilizada por millones de personas para alcanzar efectos deseables y a menudo la aspirina infantil es utilizada diariamente por muchas personas. El efecto principal de la aspirina es inhibir la función de las enzimas ciclooxigenasas (específicamente, las enzimas COX1 y COX2).

10 Al inhibir la COX1, la aspirina puede inhibir irreversiblemente la agregación plaquetaria, lo que disminuye el riesgo de coágulos sanguíneos. Adicionalmente, el deterioro de la enzima COX2 puede reducir la inflamación, la rigidez y el dolor en el cuerpo al inhibir las prostaglandinas y los tromboxanos. Como tal, los individuos con alto riesgo de ataque cardíaco, ictus o con inflamación a menudo toman aspirina para tratar los síntomas y los efectos de estas afecciones. Como se ha señalado, la aspirina puede reducir efectivamente la probabilidad de tales sucesos miocárdicos y reducir el dolor y la inflamación con una dosis tan pequeña como una aspirina infantil. Sin embargo, debido al menos en parte a su inhibición de la COX1, la aspirina puede aumentar el riesgo de hemorragia y causar daños a órganos tales como el estómago y los intestinos, lo que puede ser doloroso.

#### Tecnología del inhalador de polvo seco

20 Como se ha indicado anteriormente, la administración oral de aspirina puede crear un riesgo de daño a la pared del estómago que conduce a dolor, indigestión y un alto riesgo de hemorragia. Además, según al menos uno de los aspectos de las realizaciones descritas en la presente memoria, se comprende que a menudo es difícil administrar oralmente un fármaco durante situaciones de emergencia que pueden implicar o provocar un suceso tromboembólico. Por ejemplo, el paciente puede experimentar vómitos o de otra manera ser incapaz de tomar el fármaco por vía oral. Adicionalmente, la administración oral de un fármaco puede ser indeseable porque el fármaco no alcanza el torrente sanguíneo sistémico de inmediato, retrasando de este modo los efectos importantes del fármaco. Aun así, debido al efecto de primer paso en el hígado y en el intestino, la cantidad de fármaco que llega a la circulación sistémica es mucho menor que la administrada. Por lo tanto, según aspectos de diversas realizaciones descritas en la presente memoria, se comprende que una vía alternativa de administración podría evitar estos efectos secundarios no deseados.

30 Varias realizaciones descritas en la presente memoria reflejan la nueva comprensión de que la administración de un fármaco por inhalación en las primeras etapas de una situación de emergencia puede proporcionar una forma efectiva de acción rápida de tratamiento preliminar de ciertas afecciones médicas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, después de recibir una queja de un síntoma de un suceso tromboembólico grave, se puede administrar a un paciente, por DPI, una cantidad terapéutica de un AINE. El AINE puede controlar los problemas asociados con la afección médica o proporcionar un tratamiento inicial para la misma.

35 Sin embargo, la inhalación de fármacos en polvo seco generalmente ha sido limitada por la tos, a dosis de menos de un miligramo. Los desarrollos recientes en la ingeniería de partículas, en particular el desarrollo de la tecnología PulmoSphere™, han hecho posible la administración de una mayor cantidad de polvo seco administrada a los pulmones en una única actuación. Véase David E. Geller, MD, et al., Development of an inhaled dry-powder formulation of tobramycin using PulmoSphere™ technology, J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2011 August; 24(4), pp. 175-82. En esta publicación, se administró efectivamente una dosis de 112 mg de tobramicina (en cuatro cápsulas) a través de PulmoSpheres™.

40 De acuerdo con algunas realizaciones, se comprende que el cuerpo incluye varios filtros de partículas que limitan la eficacia de los fármacos inhalados. Por ejemplo, la orofaringe tiende a evitar el paso de partículas que tienen un diámetro mayor que 5 µm. Sin embargo, para alcanzar los alveolos, las partículas deben tener un tamaño de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 5 µm. Por consiguiente, algunas realizaciones de la presente memoria describen la preparación y el uso de aspirina inhalable utilizando tecnología similar a las PulmoSpheres™ para producir partículas con un diámetro geométrico mediano de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 5 µm, y en algunas realizaciones, de aproximadamente 1,7 µm a aproximadamente 2,7 µm.

50 No ha habido ningún uso de una dosis única de aspirina por inhalador de polvo seco para reemplazar el uso diario tradicional de un AINE (tal como una aspirina infantil) o el uso de emergencia de un AINE como cuidado preventivo para los síntomas de un suceso tromboembólico. Por consiguiente, algunas realizaciones descritas en la presente memoria proporcionan métodos para administrar un AINE por inhalación de polvo seco en una cantidad inferior a la dosis de una aspirina infantil (esto es, menos de 81 mg).

55 Por lo tanto, en algunas realizaciones, se describe un método para tratar la enfermedad, por ejemplo, reduciendo el riesgo de un suceso tromboembólico, que comprende administrar un AINE, tal como un salicilato, mediante un DPI o MDI. Por ejemplo, el método puede comprender administrar ácido acetilsalicílico por un DPI o MDI. La dosis administrada puede ser inferior a 25 mg de ácido acetilsalicílico. Además, la dosis administrada puede ser inferior a 20 mg de ácido acetilsalicílico. La dosis administrada puede ser inferior a 15 mg de ácido acetilsalicílico. La dosis

administrada también puede ser inferior a 12 mg de ácido acetilsalicílico. La dosis administrada puede ser inferior a 10 mg de ácido acetilsalicílico. Además, la dosis administrada puede ser inferior a 8 mg de ácido acetilsalicílico. La dosis administrada puede ser inferior a 5 mg de ácido acetilsalicílico. En algunas realizaciones, la dosis administrada puede ser inferior a 2 mg de ácido acetilsalicílico.

- 5 Por ejemplo, según algunas realizaciones, la dosis puede ser de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 30 mg de ácido acetilsalicílico. En algunas realizaciones, la dosis puede ser de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 25 mg de ácido acetilsalicílico. La dosis puede ser de aproximadamente 6 mg a aproximadamente 20 mg de ácido acetilsalicílico. Además, en algunas realizaciones, la dosis puede ser de aproximadamente 8 mg a aproximadamente 15 mg de ácido acetilsalicílico. Además, en algunas realizaciones, la dosis puede ser de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 13 mg de ácido acetilsalicílico. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la dosis puede ser de aproximadamente 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg o 20 mg de ácido acetilsalicílico.

- 15 Adicionalmente, la dosis de ácido acetilsalicílico puede ser inferior a aproximadamente 80 mg. En algunas realizaciones, la dosis de ácido acetilsalicílico puede ser de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 75 mg. En algunas realizaciones, la dosis de ácido acetilsalicílico puede ser de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 60 mg. En algunas realizaciones, la dosis de ácido acetilsalicílico puede ser de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg. En algunas realizaciones, la dosis de ácido acetilsalicílico puede ser de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 30 mg. En algunas realizaciones, la dosis de ácido acetilsalicílico puede ser de aproximadamente 12 mg a aproximadamente 25 mg. En algunas realizaciones, la dosis de ácido acetilsalicílico puede ser de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 20 mg.

Según algunas realizaciones, tales dosis pueden proporcionar una dosis bioequivalente en comparación con las dosis típicas de 81 mg a aproximadamente 325 mg, a la vez que muestran pocos efectos secundarios negativos.

- 25 Por lo tanto, en algunas realizaciones, un AINE, tal como la aspirina, se puede administrar por DPI o MDI en una dosis única que es mucho menor que una dosis oral tradicional de aspirina, la cual puede proporcionar un tratamiento equivalente bioequivalente a la vez que tiende a evitar los efectos secundarios negativos asociados con algunos AINE, tales como la aspirina. Además, se describen también sistemas de administración de tales tratamientos.

El inhalador de polvo seco (DPI) o el inhalador de dosis medida (MDI) pueden tener una boquilla y un miembro de accionamiento para hacer disponible el AINE para la inhalación por un paciente para reducir el riesgo del suceso tromboembólico.

- 30 Por ejemplo, según algunas realizaciones, se describe un método para reducir el riesgo de un suceso tromboembólico y puede comprender administrar una dosis de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo mediante un inhalador de polvo seco. La dosis puede ser eficaz para reducir el riesgo de un suceso tromboembólico en un paciente. El inhalador de polvo seco puede tener una boquilla y un miembro de accionamiento para hacer disponible la dosis del fármaco antiinflamatorio no esteroideo para inhalación por el paciente para reducir el riesgo del suceso tromboembólico.
- 35 Se describe también un sistema de administración de fármacos según algunas realizaciones, para tratar una enfermedad, por ejemplo, reduciendo el riesgo de un suceso tromboembólico. El sistema puede comprender una dosis de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo en forma de polvo. La dosis puede ser eficaz para reducir el riesgo de un suceso tromboembólico en un paciente. El sistema puede comprender también un inhalador de polvo seco. El inhalador de polvo seco puede tener una boquilla, un depósito para recibir la dosis del fármaco antiinflamatorio no esteroideo, y un miembro de accionamiento para hacer disponible la dosis del fármaco antiinflamatorio no esteroideo para la inhalación por el paciente a través de la boquilla.

- 40 En algunas realizaciones, el suceso tromboembólico comprende al menos uno entre infarto de miocardio, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o ictus trombótico. La dosis del fármaco antiinflamatorio no esteroideo se puede administrar como tratamiento preliminar en respuesta a un síntoma de un suceso tromboembólico. El fármaco antiinflamatorio no esteroideo puede comprender aspirina. Además, la dosis del fármaco antiinflamatorio no esteroideo puede ser administrada en una única dosis.

### Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una vista esquemática de un paciente utilizando un inhalador de polvo seco, de acuerdo con algunas implementaciones de los métodos y sistemas descritos en la presente memoria.

- 50 Las figuras 2A-F ilustran los usos y una configuración de un inhalador de polvo seco, según algunas realizaciones.

### Descripción detallada

- En la siguiente descripción detallada, se exponen numerosos detalles específicos para proporcionar una comprensión completa de la tecnología en cuestión. Sin embargo, será evidente para los expertos en la técnica que la tecnología en cuestión se puede practicar sin algunos de estos detalles específicos. En otros casos, no se han mostrado en detalle estructuras y técnicas bien conocidas para no oscurecer la tecnología en cuestión.

Una frase tal como "un aspecto" no implica que dicho aspecto sea esencial para la tecnología en cuestión o que dicho aspecto se aplique a todas las configuraciones de dicha tecnología. Una descripción relativa a un aspecto se puede aplicar a todas las configuraciones, o a una o más configuraciones. Un aspecto puede proporcionar uno o más ejemplos de la descripción. Una frase tal como "un aspecto" se puede referir a uno o más aspectos y viceversa. Una frase tal como "una realización" no implica que dicha realización sea esencial para la tecnología en cuestión o que dicha realización se aplique a todas las configuraciones de la tecnología en cuestión. Una descripción relativa a una realización se puede aplicar a todas las realizaciones, o a una o más realizaciones. Una realización puede proporcionar uno o más ejemplos de la descripción. Una frase tal como "una realización" se puede referir a una o más realizaciones y viceversa. Una frase tal como "una configuración" no implica que dicha configuración sea esencial para la tecnología en cuestión o que dicha configuración se aplique a todas las configuraciones de la tecnología en cuestión. Una descripción relacionada con una configuración se puede aplicar a todas las configuraciones, o a una o más configuraciones. Una configuración puede proporcionar uno o más ejemplos de la descripción. Una frase tal como "una configuración" se puede referir a una o más configuraciones y viceversa.

Como se ha expuesto anteriormente, aunque los AINE, tales como la aspirina, pueden proporcionar diversos efectos beneficiosos y contribuir a reducir la probabilidad de un suceso tromboembólico, puede haber algunos inconvenientes para su uso. Además, el uso de los AINE, tales como la aspirina, en un entorno clínico ha sido tradicionalmente limitado a la administración oral. La administración oral de aspirina, por ejemplo, puede provocar la pérdida o inactivación de aproximadamente 2/3 de la dosis oral debido al efecto de primer paso en el intestino y en el hígado. Aunque un tercio de la dosis alcanza el torrente sanguíneo sistémico y proporciona el efecto deseado, los efectos secundarios negativos creados por la dosis completa a menudo disuaden a los pacientes de utilizar aspirina de una forma regular o diaria.

Además, en muchas situaciones, tales como en emergencias, la administración oral de los AINE, tales como la aspirina, puede ser inapropiada porque puede necesitar demasiado tiempo para ser efectiva. Según al menos un aspecto de algunas realizaciones descritas en la presente memoria, se comprende que se puede implementar un método y sistemas de administración alternativos que utilizan una dosis más baja y proporcionan un mecanismo de administración más directo al torrente sanguíneo sistémico. Por lo tanto, algunas realizaciones descritas en la presente memoria permiten que los efectos beneficiosos de los AINE, tales como la aspirina, se alcancen de forma regular y en situaciones de emergencia, a la vez que minimizan los inconvenientes previos asociados con el uso de los AINE.

Varios estudios han determinado que la aspirina tiene un efecto importante en la reducción del riesgo de infarto de miocardio. Sin embargo, estos estudios presentaron datos no concluyentes sobre ictus, embolia pulmonar o trombosis venosa profunda. Estos estudios han utilizado dosis de aspirina de 325 mg. Sin embargo, estos estudios han basado sus hallazgos en la administración oral de aspirina y no han sugerido las vías de DPI o MDI, que se proporcionan en algunas realizaciones descritas en la presente memoria. Además, la administración de aspirina tiene efectos secundarios negativos, tales como un aumento significativo de las hemorragias gastrointestinales y extracraneales importantes en más del 50 %. Esto ha llevado a algunos a argumentar que para el tratamiento preventivo, la aspirina tiene un valor neto incierto.

Otros estudios han analizado si los beneficios de la aspirina se podrían obtener o no en dosis bajas, tales como las de la aspirina infantil (es decir, 81 mg). El ensayo sueco de dosis baja de aspirina (SALT) encontró que una dosis baja (75 mg/día) de aspirina reduce significativamente el riesgo de ictus o de muerte en pacientes con sucesos isquémicos cerebrovasculares. Sin embargo, el estudio también describió efectos secundarios gastrointestinales que incluían un exceso significativo de episodios de hemorragia. Un estudio danés encontró que los pacientes que recibieron aspirina como agente antitrombótico alcanzaron una inhibición plaquetaria satisfactoria con 50 mg/día, mientras que el resto de los pacientes necesitó más de 50 mg/día. Por otra parte, un estudio holandés sobre accidente isquémico transitorio (TIA) concluyó que la aspirina en cualquier dosis superior a 30 mg diarios previene el 13 % de los sucesos vasculares, y que existe la necesidad de fármacos más eficaces. Sin embargo, no se ha proporcionado ningún estudio o enseñanza sobre la administración de aspirina por DPI o MDI a dosis muy bajas.

Adicionalmente, aunque se han desarrollado formulaciones de aspirina en polvo seco inhalado, hay informes que establecen que la formulación no era clínicamente factible porque es difícil cumplir los requisitos de dosis altas de aspirina (~80 mg/día para prevención con dosis bajas de sucesos coronarios e ictus, y al menos 300 mg/día para el alivio del dolor o la fiebre) a través de la administración pulmonar de polvos secos

Además, estos informes reconocen que los efectos adversos del polvo seco sobre los pulmones, tales como la tos, no se pueden evitar a menos que las dosis sean inferiores a unas pocas décimas de miligramo en una sola respiración. Por lo tanto, las enseñanzas anteriores dan a entender que los requisitos de dosis más altas de aspirina serían imposibles de cumplir utilizando un inhalador de polvo seco (DPI). Finalmente, algunos han dado a conocer que hay una mayor incidencia de intolerancia a la aspirina en pacientes asmáticos cuando la aspirina se administra por inhalación que cuando se administra oralmente.

En otro estudio más, los autores observaron que el uso de fármacos en nanopartículas para administración por inhalador de polvo seco (DPI) no es sencillo. La inhalación directa de fármacos en nanopartículas no era factible debido a su pequeño tamaño. El tamaño nanométrico hace que los fármacos en nanopartículas sean predominantemente exhalados de los pulmones, sin que tenga lugar ninguna deposición. Además, un grave problema de agregación que surge del pequeño tamaño hace difícil su manejo físico para la administración por DPI. Por consiguiente, se han

desarrollado "partículas portadoras grandes huecas" de fármacos en nanopartículas para la administración pulmonar de algunos fármacos. Véase Hadinoto et al., Drug Release Study Of Large Hollow Nanoparticulate Aggregates Carrier Particles For Pulmonary Delivery, International Journal of Pharmaceutics 341 (2007) 195-20.

5 En el estudio de Hadinoto, los autores utilizaron aspirina como un modelo de fármacos "poco solubles en agua". Los autores reconocieron que "con respecto a la aspirina, el método de administración de polímeros nanoparticulados no es el método de administración más adecuado debido al alto requerimiento de dosis de aspirina (~300 mg/día)", y en general, el objetivo del estudio fue identificar facetas clave en la formulación de los agregados de nanopartículas grandes huecos. Véase cita anterior.

10 El documento US2002/158150 describe también partículas de aspirina para administración pulmonar por medio de un inhalador de polvo seco.

15 En algunas realizaciones descritas en la presente memoria, se proporcionan métodos y sistemas para tratar una enfermedad, por ejemplo, reduciendo el riesgo de un suceso tromboembólico por administración de una cantidad muy baja de un AINE, tal como una dosis baja de aspirina, por DPI o MDI. La dosis puede ser mucho menor que la de una aspirina infantil (por ejemplo, menos de 81 mg). La dosis administrada puede ser inferior a 25 mg de ácido acetilsalicílico. Además, la dosis administrada puede ser inferior a 20 mg de ácido acetilsalicílico. La dosis administrada puede ser inferior a 15 mg de ácido acetilsalicílico. La dosis administrada también puede ser inferior a 12 mg de ácido acetilsalicílico. La dosis administrada puede ser inferior a 10 mg de ácido acetilsalicílico. Por otra parte, la dosis administrada puede ser inferior a 8 mg de ácido acetilsalicílico. La dosis administrada puede ser inferior a 5 mg de ácido acetilsalicílico. En algunas realizaciones, la dosis administrada puede ser inferior a 2 mg de ácido acetilsalicílico.

20 Por ejemplo, según algunas realizaciones, la dosis puede ser de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 30 mg. En algunas realizaciones, la dosis puede ser de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 25 mg de ácido acetilsalicílico. La dosis puede ser de aproximadamente 6 mg a aproximadamente 20 mg de ácido acetilsalicílico. Además, en algunas realizaciones, la dosis puede ser de aproximadamente 8 mg a aproximadamente 15 mg de ácido acetilsalicílico. Además, en algunas realizaciones, la dosis puede ser de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 13 mg de ácido acetilsalicílico. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la dosis puede ser de aproximadamente 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg o 20 mg de ácido acetilsalicílico.

30 Adicionalmente, la dosis de ácido acetilsalicílico puede ser inferior a aproximadamente 80 mg. En algunas realizaciones, la dosis de ácido acetilsalicílico puede ser de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 75 mg. En algunas realizaciones, la dosis de ácido acetilsalicílico puede ser de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 60 mg. En algunas realizaciones, la dosis de ácido acetilsalicílico puede ser de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg. En algunas realizaciones, la dosis de ácido acetilsalicílico puede ser de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 30 mg. En algunas realizaciones, la dosis de ácido acetilsalicílico puede ser de aproximadamente 12 mg a aproximadamente 25 mg. En algunas realizaciones, la dosis de ácido acetilsalicílico puede ser de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 20 mg.

35 Tales dosis pueden proporcionar una dosis bioequivalente en comparación con las dosis típicas de 81 mg a aproximadamente 325 mg, a la vez que demuestran pocos efectos secundarios negativos.

40 Con referencia a la Figura 1, en una técnica de inhalación de polvo seco, un paciente puede utilizar un inhalador de polvo seco 10 para inhalar una formulación en polvo de un fármaco, tal como un AINE. La dosis es eficaz para reducir el riesgo de un suceso tromboembólico en el paciente. Un aspecto de algunas realizaciones es la comprobación de que debido a que el pulmón es un filtro eficiente, generalmente solo permite partículas que tienen un tamaño de menos de 5 µm. Por ejemplo, después de que el fármaco entra en el tronco bronquial principal 20, el fármaco entrará en cada pulmón 22, 24. El fármaco puede pasar entonces a través de los árboles bronquiales 26, 28 hasta alcanzar los alveolos individuales 30 en los pulmones 22, 24, los cuales son sumamente numerosos, como se expone a continuación. Así de cada uno de los largos, el inhalador de polvo seco 10 puede permitir que el paciente se autoadministre una dosis de partículas que tienen un tamaño de aproximadamente 1 µm y de aproximadamente 5 µm. En algunas realizaciones, el tamaño de partícula puede ser de aproximadamente 2 µm a aproximadamente 4 µm

45 Según algunas realizaciones, se pueden utilizar varios tipos de inhaladores para proporcionar el fármaco utilizando un sistema de administración de DPI o MDI. La dosis administrada puede ser eficaz para reducir el riesgo de un suceso tromboembólico en un paciente.

50 Por ejemplo, el inhalador de polvo seco 10 puede comprender una boquilla, un depósito para recibir el AINE y un miembro de accionamiento para hacer disponible el AINE para inhalación por un paciente a través de la boquilla.

55 Por ejemplo, las figuras 2A-2F ilustran un dispositivo de administración de DPI 100 que tiene una boquilla 102 y un compartimento del fármaco 104. El compartimento del fármaco 104 puede ser insertado en una cavidad 110 del cuerpo del inhalador.

5 Por ejemplo, como se muestra en la figura 2B, el compartimento del fármaco 104 se puede insertar en la cavidad corporal 110 en una posición replegada 120 para fines de almacenamiento. Sin embargo, el compartimento 104 del fármaco también se puede mover a una primera posición 122, mostrada en la figura 2C, en la que un primer receptáculo 140 del compartimento 104 del fármaco está alineado con una vía aérea 142 de la boquilla. En esta primera posición 122, el fármaco contenido en el primer receptáculo 140 puede ser administrado a través de la vía aérea de la boquilla 142 para ser inhalado por el paciente, como se ilustra en la figura 2D.

10 Adicionalmente, como se muestra en la figura 2E, el compartimento 104 del fármaco se puede mover a una segunda posición 124 en la que un segundo receptáculo 144 está alineado con la vía aérea 142 de la boquilla. De este modo, el fármaco contenido en el segundo receptáculo 144 puede ser inhalado por el paciente, como se ilustra en la figura 2F.

En algunas realizaciones, los AINE se pueden usar en diferentes métodos y sistemas. En algunas realizaciones, los AINE pueden incluir salicilatos, es decir, las sales y ésteres del ácido salicílico, que tienen acción antiplaquetaria. Además, los AINE pueden incluir también uno o más de los siguientes:

Aspirina (Aspirina es una marca comercial; el compuesto químico se llama ácido acetilsalicílico)
Celecoxib (Celebrex)
Dexketoprofeno (Keral)
Diclofenaco (Voltaren, Cataflam, Voltaren-XR)
Diflunisal (Dolobid)
Etodolaco (Lodine, Lodine XL)
Etoricoxib (Algix)
Fenoprofeno (Fenopron, Nalfron)
Firocoxib (Equioxx, Previcox)
Flurbiprofeno (Urbifeno, Ansaid, Flurwood, Froben)
Ibuprofeno (Advil, Brufen, Motrin, Nurofen, Medipren, Nuprin)
Indometacina (Indocin, Indocin SR, Indocin IV)
Ketoprofeno (Actron, Orudis, Oruvail, Ketoflam)
Ketorolaco (Toradol, Sprix, Toradol IV/IM, Toradol IM)
Licofelone (en desarrollo)
Lornoxicam (Xefo)
Loxoprofeno (Loxonin, Loxomac, Oxeno)
Lumiracoxib (Prexige)
Ácido meclofenámico (Meclomen)
Ácido mefenámico (Ponstel)
Meloxicam (Movalis, Melox, Recoxa, Mobic)
Nabumetona (Relafen)
Naproxeno (Aleve, Anaprox, Midol Extended Relief, Naprosyn, Naprelan)
Nimesulida (Sulide, Nimalox, Mesulid)
Oxaprozina (Daypro, Dayrun, Duraprox)
Parecoxib (Dynastat)
Piroxicam (Feldene)
Rofecoxib (Vioxx, Ceoxx, Ceeoxx)
Salsalato (Mono-Gesic, Salflex, Disalcid, Salsitab)
Sulindac (Clinoril)
Tenoxicam (Mobiflex)
Ácido Tolfenámico (Clotam Rapid, Tufnil)
Valdecoxib (Bextra)

15 Se pueden usar también otras alternativas en lugar de un AINE en algunos métodos o sistemas descritos en la presente memoria. Tales alternativas incluyen Plavix (clopidogrel), inhibidores de la COX-2, otros remedios tales como Nattokinasa (una enzima (EC 3.4.21.62, extraída y purificada de un alimento japonés llamado natto). Además, se pueden utilizar también en algunas realizaciones otros fármacos que proporcionan diferentes efectos beneficiosos,

tales como ser eficaces para reducir el riesgo de un suceso tromboembólico en un paciente. Por lo tanto, la exposición de métodos y sistemas se aplicará generalmente a estas diferentes alternativas, aunque para fines de exposición, la presente descripción a menudo se refiere a la aspirina. Se contempla que los métodos, efectos, datos farmacocinéticos y otras consideraciones relativos a la aspirina se pueden aplicar igualmente a otros AINE, según algunas realizaciones.

5 A través de algunas de las realizaciones descritas en esta memoria, el presente estudio ha superado los desafíos reconocidos por las enseñanzas anteriores. En particular, el presente estudio ha reconocido que cuando se inhala un fármaco en los pulmones, el fármaco puede ser dispersado hacia los alveolos. Aunque los alveolos funcionan principalmente para intercambiar dióxido de carbono por oxígeno, los alveolos también producen enzimas. Por lo tanto, las sustancias inhaladas, tales como los patógenos, los fármacos u otros productos químicos, pueden ser procesados en los alveolos.

10 Un alveolo comprende una red de fibras elásticas y capilares, que se asemeja a una esfera tejida sobre su superficie externa. Los capilares funcionan para transportar la sangre empobrecida en oxígeno hacia los pulmones y la sangre rica en oxígeno lejos de los pulmones, a través de la arteria pulmonar y la vena pulmonar. El interior de cada alveolo comprende un tejido delgado conocido como revestimiento alveolar o epitelio. El epitelio alveolar está formado por dos tipos distintos de células, conocidas como tipo plano I y tipo II. Las células planas tipo I cubren la mayor parte del área de la superficie del epitelio y están muy tupidas, permitiendo que sólo las moléculas pequeñas pasen entre ellas, tales como el oxígeno y el dióxido de carbono. Las células alveolares tipo II ayudan a producir el tensioactivo pulmonar utilizado en el intercambio de gases. Además, el epitelio alveolar comprende también macrófagos, que ayudan a eliminar de las partículas finas la materia extraña tal como el polvo, el alquitrán y los patógenos. A pesar del tamaño diminuto de los alveolos (siendo sólo de aproximadamente 250 µm), debido a que un adulto puede tener entre 200 y 400 millones de alveolos, el área de la superficie respiratoria alveolar puede ser de aproximadamente 130,1 a aproximadamente 148,6 metros cuadrados (de aproximadamente 1400 a aproximadamente 1600 pies cuadrados).

Según algunas realizaciones descritas en la presente memoria, la absorción de los AINE administrados por DPI o MDI a través de los capilares pulmonares y el epitelio puede proporcionar un tratamiento inmediatamente eficaz para abordar los síntomas de sucesos tromboembólicos. Una de las nuevas comprobaciones de algunas realizaciones es que el efecto sustancial de primer paso producido por la administración oral de los AINE, tales como la aspirina, se puede evitar mediante la administración por inhalador de polvo seco. Además, hasta ahora no ha habido ninguna enseñanza ni sugerencia con respecto a la farmacocinética de la administración de polvo seco de un AINE, tal como la aspirina, y el posible metabolismo o inactivación del fármaco cuando se encuentra con el tejido endotelial de los capilares pulmonares.

La administración de un AINE por DPI o MDI es un área tecnológica compleja e impredecible que no ha proporcionado resultados directos o esperados a los expertos en la técnica. Por consiguiente, no ha habido ninguna razón para que los expertos crean que una combinación de los sistemas o métodos de tratamiento anteriores pudiera producir las realizaciones descritas en la presente memoria. Por ejemplo, algunas realizaciones de la presente memoria reconocen el resultado inesperado de que cuando un fármaco cruza el endotelio de las arterias y alveolos pulmonares, el efecto de primer paso se minimiza y da como resultado una tasa de activación del fármaco mucho más baja que en otras vías de administración del fármaco.

El endotelio de los capilares pulmonares sirve como barrera por permitir selectivamente que los materiales salgan o entren en el torrente sanguíneo. Sería de esperar que la aspirina fuera inactivada en los capilares pulmonares, que están recubiertos por células endoteliales. Las células endoteliales son extremadamente metabólicamente activas. Por lo tanto, los expertos en la técnica debían esperar que la aspirina fuera inactivada por el endotelio de los capilares pulmonares. Sin embargo, según algunas realizaciones descritas en la presente memoria, se contempla que a medida que el fármaco en polvo encuentra el endotelio, el endotelio puede metabolizar o activar una porción mucho más pequeña del fármaco en polvo en comparación con el metabolismo proporcionado por el intestino y el hígado. Por ejemplo, después de ser transformada en el estómago a ácido salicílico, hasta el 80 % del ácido salicílico es metabolizado en el hígado. Por lo tanto, sólo una pequeña parte del ácido salicílico es biodisponible para el torrente sanguíneo sistémico.

Sin embargo, se contempla que una gran parte del ácido salicílico metabolizado a partir del polvo de aspirina inhalado estará biodisponible para el torrente sanguíneo sistémico. Por lo tanto, por inhalación de polvo seco se puede proporcionar una dosis mucho menor que la de una aspirina infantil (por ejemplo, menos de 81 mg). Esto puede proporcionar una dosis mucho más baja a la vez que proporciona una dosis bioequivalente.

Además, de acuerdo con un aspecto de algunas realizaciones, se contempla que se pueda experimentar un análogo efecto de primer paso en el endotelio de los capilares pulmonares. Por consiguiente, con respecto a la provisión de una dosis inhalada que es el bioequivalente de una aspirina infantil administrada por vía oral, la dosis inhalada debe explicar alguna experiencia de efecto de primer paso a través del endotelio de los capilares pulmonares.

De acuerdo con algunas realizaciones, el efecto de primer paso a través del endotelio de los capilares pulmonares puede ser mínimo, lo que proporciona un pequeño efecto global sobre la dosis inhalada.

Sin embargo, se contempla también que en algunas realizaciones, el efecto de primer paso a través del endotelio de los capilares pulmonares puede ser completamente insignificante. Por lo tanto, la cantidad de la dosis inhalada no necesita ser ajustada para compensar el efecto de primer paso a través de los capilares pulmonares.

5 Por lo tanto, algunas realizaciones reconocen el resultado inesperado de que incluso dosis extremadamente bajas de aspirina (y probablemente de otros AINE) pueden proporcionar un efecto terapéutico importante a la vez que proporcionan efectos secundarios mínimos o intrascendentes. Por ejemplo, dosis tan bajas como 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg o 5 mg de ácido acetilsalicílico pueden ser efectivas para reducir el riesgo de un suceso tromboembólico. Por consiguiente, los beneficios netos aumentaron dramáticamente a dosis significativamente más bajas, según algunas realizaciones. Estos resultados y consecuencias son inesperados dada la naturaleza compleja e impredecible de las interacciones de los fármacos en el cuerpo, las vías de administración de fármacos y las estructuras microscópicas de los fármacos. Finalmente, ninguna enseñanza ni otra referencia previa describen un sistema o proceso para alcanzar resultados terapéuticamente beneficiosos a la vez que se evitan sustancialmente los efectos secundarios negativos utilizando mecanismos de administración de fármacos por DPI o MDI con los AINE microscópicos.

15 De acuerdo con algunas realizaciones, la administración de los AINE en polvo seco, tal como un salicilato como el ácido acetilsalicílico, puede comprender partículas que tienen un tamaño de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 5  $\mu\text{m}$ , como se expuso anteriormente. Las partículas pueden ser altamente porosas y demostrar una morfología similar a una esponja o ser un componente de una partícula portadora. Las partículas pueden demostrar también una forma esferoidal, mediante la cual la forma y la superficie porosa pueden servir para disminuir el área de contacto entre partículas, lo que conduce a una menor aglomeración de partículas y una distribución más efectiva en todo el pulmón. Las tecnologías de polvo seco, tales como PulmoSphere™, se pueden implementar en realizaciones de los métodos y sistemas descritos en la presente memoria.

20 Como se usa en la presente memoria, la frase "al menos uno de" precediendo a una serie de elementos, con el término "y" u "o" para separar cualquiera de los elementos, modifica la lista en su conjunto, en lugar de cada miembro de la lista (es decir, cada elemento). La frase "al menos uno de" no requiere la selección de al menos uno de cada elemento enumerado; sino más bien, la frase permite un significado que incluye al menos uno de cualquiera de los elementos, y/o al menos uno de cualquier combinación de los elementos, y/o al menos uno de cada uno de los elementos. A modo de ejemplo, las frases "al menos uno de A, B y C" o "al menos uno de A, B o C" se refieren cada una sólo a A, sólo a B o sólo a C; a cualquier combinación de A, B y C; y/o al menos uno de cada uno de A, B y C.

30 Los términos tales como "superior", "inferior", "frontal", "posterior" y similares, tal como se usan en esta descripción, se deben entender como que se refieren a un marco de referencia arbitrario, en lugar de al marco de referencia gravitacional ordinario. Por lo tanto, una superficie superior, una superficie inferior, una superficie frontal y una superficie posterior se pueden extender hacia arriba, hacia abajo, en diagonal u horizontalmente en un marco de referencia gravitacional.

35 Por otra parte, en la medida en que el término "incluir", "tener" o similares se utilizan en la descripción o en las reivindicaciones, dicho término pretende ser inclusivo de una manera similar al término "comprender" como se interpreta "comprender" cuando se emplea como una palabra de transición en una reivindicación.

La palabra "ejemplar" se utiliza en la presente memoria para significar "que sirve como un ejemplo, caso o ilustración". Cualquier realización descrita en la presente memoria como "ejemplar" no se debe interpretar necesariamente como preferida ni ventajosa sobre otras realizaciones.

40 Una referencia a un elemento en singular no pretende significar "uno y solamente uno" a menos que se indique específicamente, sino más bien "uno o más". Los pronombres en masculino (p. ej., suyo (de él)) incluyen el género femenino y el neutro (p. ej., su (de ella) y su (de ello)) y viceversa. El término "algunos" se refiere a uno o más. Los encabezados y subtítulos subrayados y/o en cursiva se usan sólo por conveniencia, no limitan la tecnología en cuestión y no se mencionan en relación con la interpretación de la descripción de la tecnología en cuestión. Además, nada de lo divulgado en la presente memoria está destinado a ser dedicado al público, independientemente de si dicha divulgación es mencionada explícitamente en la descripción anterior.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Ácido acetilsalicílico para uso en la reducción del riesgo de un suceso tromboembólico, en donde se administra una dosis única de ácido acetilsalicílico mediante un inhalador de polvo seco, teniendo el inhalador de polvo seco una boquilla y un miembro de accionamiento para hacer disponible la dosis del ácido acetilsalicílico para inhalación por el paciente para reducir el riesgo del suceso tromboembólico, en donde la cantidad de la dosis única comprende menos de 30 mg de ácido acetilsalicílico.
2. El ácido acetilsalicílico para uso como en la reivindicación 1, en donde la dosis comprende una cantidad inferior a 25 mg.
- 10 3. El ácido acetilsalicílico para uso como en la reivindicación 1, en donde la dosis comprende una cantidad inferior a 20 mg.
4. El ácido acetilsalicílico para uso como en la reivindicación 1, en donde la dosis comprende una cantidad inferior a 15 mg.
5. El ácido acetilsalicílico para uso como en la reivindicación 1, en donde la dosis comprende una cantidad inferior a 10 mg.
- 15 6. El ácido acetilsalicílico para uso como en la reivindicación 1, en donde la dosis comprende una cantidad inferior a 5 mg.
7. El ácido acetilsalicílico para uso como en la reivindicación 1, en donde la dosis comprende una cantidad inferior a 2 mg.
- 20 8. El ácido acetilsalicílico para uso como en la reivindicación 1, en donde la dosis se administra como un tratamiento preliminar en respuesta a un síntoma de un suceso tromboembólico.

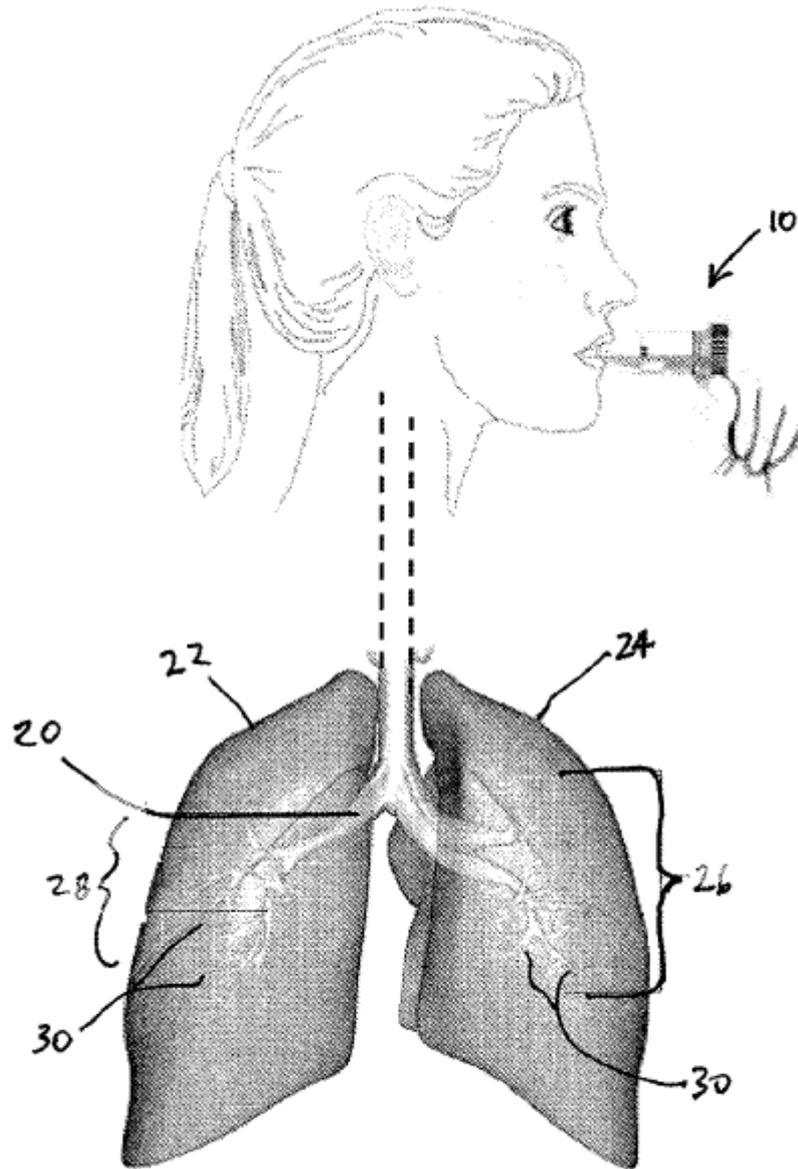


FIG. 1

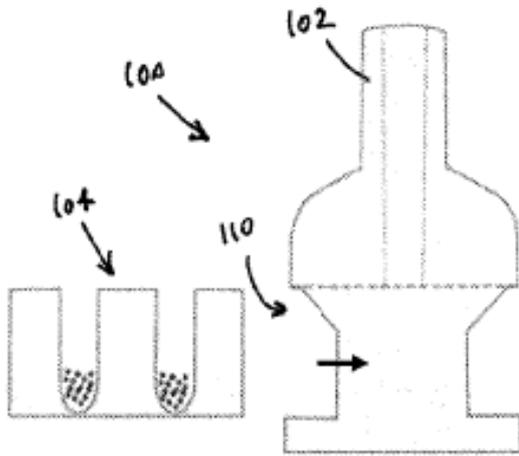


FIG. 2A

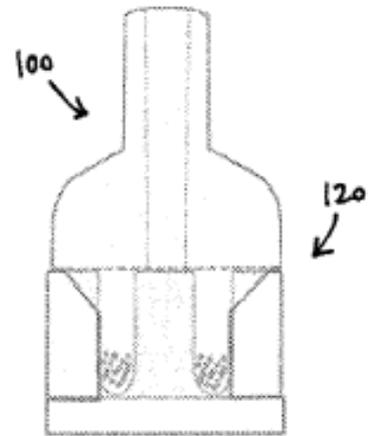


FIG. 2B

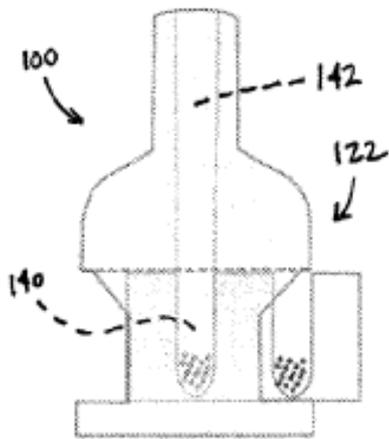


FIG. 2C

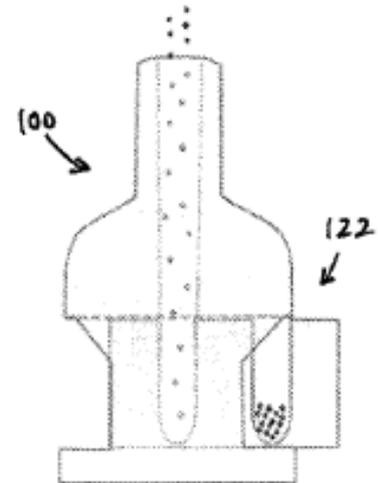


FIG. 2D

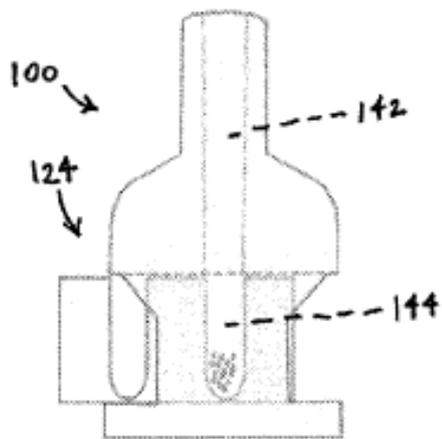


FIG. 2E

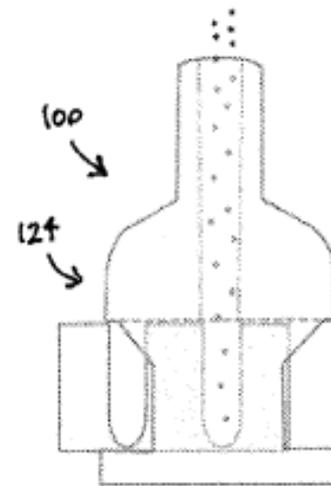


FIG. 2F