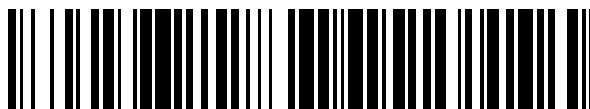


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 766 770**

51 Int. Cl.:

A61K 38/20 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

C07K 14/715 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.08.2007 PCT/US2007/017800**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.02.2008 WO08021237**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.08.2007 E 07836707 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2019 EP 2068889**

54 Título: **Anakinra para uso en el tratamiento del síndrome de bronquiolitis obliterante**

30 Prioridad:

10.08.2006 US 836760 P

04.01.2007 US 878385 P

16.03.2007 US 907028 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.06.2020

73 Titular/es:

LEVITT, ROY C. (100.0%)

33 North Shore Drive

Miami Beach, FL 33141, US

72 Inventor/es:

LEVITT, ROY C.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 766 770 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

Anakinra para uso en el tratamiento del síndrome de bronquiolitis obliterante

Campo de la invención

La presente descripción se refiere al uso de inhibidores de citocinas proinflamatorias para tratar trastornos inflamatorios de las vías respiratorias bajas.

Solicitud relacionada

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos 60 / 836.760 (presentada el 10 de agosto de 2006), la Solicitud Provisional de los Estados Unidos 60 / 878.385 (presentada el 4 de enero de 2007) y la Solicitud Provisional de los Estados Unidos 60 / 907.028 (presentada el 16 de marzo de 2007), todas las cuales se incorporan en este documento por referencia en su totalidad.

Antecedentes de la invención

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Se estima que para 2020 la EPOC será la tercera causa de mortalidad y la quinta causa de morbilidad (Malhotra et al. (2006) Expert. Opin. Emerg. Drugs 11 (2): 275-91). El estado general de salud y la mortalidad están estrechamente asociados con la gravedad de la obstrucción del flujo de aire. La EPOC es una afección inflamatoria y siendo la elastasa de neutrófilos considerada durante mucho tiempo como un mediador significativo de la enfermedad. A menudo, los sujetos son tratados inadecuadamente, son resistentes o refractarios a las terapias actuales. La EPOC afecta a las vías respiratorias periféricas y se asocia con una obstrucción irreversible crónica del flujo espiratorio. Este trastorno inflamatorio de las vías respiratorias pequeñas incluye a la bronquitis crónica (hipersecreción mucosa con hiperplasia de células caliciformes y glándulas submucosas) y los enfisemas (destrucción del parénquima de las vías respiratorias) asociados con la fibrosis y el daño tisular.

Históricamente, los tratamientos para la EPOC se han centrado principalmente en abordar los síntomas de la afección, especialmente las exacerbaciones a través de terapias agudas con antibióticos, la administración de corticosteroides inhalados u orales, broncodilatadores y, más recientemente, los anticolinérgicos. Si bien los antibióticos son útiles para tratar las exacerbaciones agudas de la EPOC, los antibióticos por sí mismos no eliminan la inflamación subyacente, a menudo crónica. Los corticosteroides inhalados y orales se han utilizado ampliamente para reducir de forma inespecífica las afecciones inflamatorias de las vías respiratorias bajas que desempeñan un papel crítico en la EPOC, pero los corticosteroides pueden causar efectos secundarios graves. Estos incluyen el adelgazamiento de las membranas, el sangrado, el retraso del crecimiento en niños y la osteoporosis; y, cuando sea posible, deben evitarse o usarse con precaución en pacientes que tienen ciertas afecciones, como úlceras gastrointestinales, enfermedad renal, hipertensión, diabetes, osteoporosis, trastornos de la tiroides y enfermedad intestinal. No obstante, los esteroides proporcionan un beneficio limitado en la enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias bajas asociada con las citocinas proinflamatorias.

Las citocinas son proteínas reguladoras producidas como respuesta a ciertos estímulos que actúan sobre los receptores en la membrana de las células diana. Estas proteínas reguladoras se describen generalmente en referencias tales como Cytokines, A. Mire-Sluis y R. Thorne, ed., Academic Press, Nueva York, (1998). Recientemente, los científicos han llegado a sospechar que las citocinas proinflamatorias, en particular el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), pueden ser la fuerza impulsora detrás de numerosos trastornos de las vías respiratorias bajas. Los niveles aumentados de citocinas como la interleucina (IL)-6, la IL-1beta, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y la IL-8 se han medido en esputos, y se producen aumentos adicionales durante las exacerbaciones. Las citocinas también están implicadas en la remodelación de los tejidos. El perfil de las citoquinas visto en la EPOC es exclusivo de estos trastornos inflamatorios y difiere de los trastornos alérgicos.

Numerosos investigadores han reportado un papel potencial para las citocinas proinflamatorias no alérgicas como IL-8, IL-6, IL-1 y TNF en los trastornos inflamatorios de las vías respiratorias bajas, incluida la EPOC. IL-1 promueve la inflamación al reclutar neutrófilos para el pulmón. La inflamación persiste con la liberación por parte de neutrófilos de IL-1 adicional que regula positivamente la expresión de otras citocinas proinflamatorias, quimiocinas, mediadores inflamatorios posteriores adicionales como, por ejemplo, elastasa de neutrófilos (NE), sobreproducción mucosa, fibrosis tisular, remodelación de las vías respiratorias y moléculas de adhesión que incluyen E-selectinas e ICAM-1 que reclutan neutrófilos adicionales (Suzuki et al. (2002) Current Drug Targets - Inflammation & Allergy 1: 117-26). Es importante destacar que este mecanismo de "retroalimentación positiva" dependiente de IL-1b se considera crítico en la propagación de la inflamación subyacente en varios trastornos inflamatorios pulmonares, que probablemente incluyen la FQ.

Otro mecanismo de inflamación mediada por IL-1b es la promoción de especies reactivas de oxígeno a través de la regulación positiva de la xantina oxidasa que se considera importante en la fibrosis tisular (Komaki (2005) Pulm. Pharmacol Ther. 18(4):297-302). Se cree que TGF-beta1 juega un papel importante en la patogénesis de una serie de enfermedades pulmonares inflamatorias e inmunes crónicas, que incluyen asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fibrosis pulmonar. La transcripción estimulada por IL-1beta de TGF-beta1 puede desempeñar

un papel importante en la FQ, otros trastornos inflamatorios pulmonares y la sinusitis (Lee (2006) *J. Immunol.* 76(1):603-15).

Los aumentos en IL-1b están estrechamente asociados con la gravedad de la enfermedad pulmonar (Chung (2006) *Curr. Drugs Targets.* 7(6):675-81). La IL-1b es producida por macrófagos o células epiteliales tras exposiciones a estímulos como el humo del cigarrillo o lipopolisacáridos de la colonización bacteriana en la fibrosis quística (FQ). IL-1b también estimula la expresión de TNF α y muchas otras citocinas y quimiocinas producidas posteriormente y (de Boer (2005) *DDT* 10 (2) 93-106), por lo tanto, pueden regular las vías inflamatorias en las vías respiratorias. El aumento de IL-1 está bien documentado en la FQ, los fumadores y en los pacientes con EPOC al inicio del estudio y aumenta aún más con las exacerbaciones de la enfermedad (Chung (2005) *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy* 4(6):619-25; Dal Negro et al. (2005) *COPD* 2(1):7-16; Tomaki et al. (2007) 20(5):596-605; Gessner et al. (2005) *Respir. Med.* 99(10): 1229-40; Chung (2001), *Eur. Respir. J. Supl* 34: 50s-59s; Rusznak et al. (2000) *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 23:530-6). Las pruebas de la función pulmonar (PFT) están fuertemente asociadas con los niveles pulmonares de IL-1 pulmonar (Ekberg-Jansson et al. (2001) *Respir Med* 95: 363-73; Joos y col. (2001) *Thorax* 56: 863-6). Recientemente, se ha demostrado que los haplotipos (genes) IL-1 e IL-1 Ra difieren en sujetos con PFT que disminuyen rápidamente (Hegab et al. (2005) *Biochem. Biophys Res. Commun.* 329 (4):1246-52).

En particular, el NE pulmonar puede desempeñar un papel crítico de IL-1 producidas posteriormente. La sobreproducción de NE puede promover la inflamación y causar fibrosis en la FQ y otras formas hereditarias de EPOC. El exceso de NE da como resultado la degradación del epitelio pulmonar con una pérdida resultante de las funciones pulmonares. NE también escinde los receptores del complemento que obstaculizan los mecanismos de defensa del huésped contra una mayor colonización bacteriana en el pulmón (Tosi (1990) *Clin. Invest.* 86:300). La infección se vuelve persistente y la inflamación masiva y los niveles excesivos de NE destruyen el epitelio de las vías respiratorias, lo que lleva a la pérdida progresiva de la función pulmonar y la muerte.

Se espera que la inhibición de IL-1 en la enfermedad pulmonar reduzca la entrada de neutrófilos pulmonares y disminuya la producción y liberación de una miríada de moléculas proinflamatorias, incluida la NE. Es probable que la normalización de los mediadores inflamatorios, incluida la actividad de la proteasa en el pulmón, dé como resultado la preservación de la elastina y la arquitectura alveolar y mejore o conserve las funciones pulmonares.

En los sistemas modelo murinos, la IL-beta causa inflamación pulmonar, enfisema y remodelación de las vías respiratorias en el pulmón adulto (Lappalainen et al. (2005) *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 32(4): 311-8). Específicamente, el aumento de la producción de IL-1b en las células epiteliales respiratorias de ratones adultos provoca un aumento de los neutrófilos y la inflamación pulmonar, el agrandamiento de los espacios aéreos distales, la metaplasia mucosa y el engrosamiento y la fibrosis de las vías respiratorias en el ratón adulto. IL-1Ra es el inhibidor natural de IL-1 en el pulmón, y disminuye la lesión oxidativa pulmonar en ratas (Leffet et al. (1994) *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 150(1):109-12). IL-1Ra también protege en lesiones pulmonares inducidas por complejos inmunes (Shanley et al. (1996) *J. Clin. Invest.* 97: 963-70).

La inmunoterapia sistémica con inhibidores de citocinas proinflamatorias conlleva riesgos significativos de inmunosupresión. Sorprendentemente, a pesar de las acciones extracelulares de las citocinas proinflamatorias y sus interacciones con las células epiteliales bronquiales que perpetúan el proceso inflamatorio destructivo, nadie ha descrito las ventajas del suministro localizado al pulmón de los inhibidores de citocinas proinflamatorias para tratar los trastornos inflamatorios de las vías respiratorias bajas, incluida la EPOC. Estas ventajas incluyen, entre otras, una mejor distribución del fármaco en las vías respiratorias afectadas, una acción mejorada dada la producción localizada y la acción de estas citocinas proinflamatorias dentro de las vías respiratorias, y la evitación de efectos secundarios sistémicos.

En la EPOC, los tejidos alveolares y / o las paredes bronquiales se destruyen progresivamente. Esto sugiere la muerte celular por necrosis y / o apoptosis. Según un estudio sobre los factores relacionados con la apoptosis en pacientes con EPOC, los investigadores han sugerido que el TNF- α , la IL-6 y la inflamación pueden estar asociados con la progresión de la EPOC (Yasuda (1998) *Respir. Med.* 92(8): 993-9). Además, se encontró que IL-4 y TNF- α son las dos únicas citocinas presentes en el infiltrado inflamatorio de pacientes con bronquitis crónica (Mueller et al. (1996) *Respir Med.* 90 (2): 79-85), y se ha sugerido que las interacciones celulares citoquinas-epiteliales bronquiales representan un mecanismo importante por el cual los eventos inflamatorios en el microambiente de las vías respiratorias pueden regularse y representar objetivos potenciales para nuevas terapias antiinflamatorias en los trastornos de las vías respiratorias (Levine (1995) *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 15(2):245-51).

La sobreproducción mucosa y la hipersecreción son características de la bronquitis crónica. Los factores patógenos asociados con la EPOC, como el humo del cigarrillo, las citocinas proinflamatorias y las infecciones bacterianas, pueden inducir individualmente mucinas respiratorias in vitro e in vivo. Se ha sugerido que el humo de cigarrillo tiene el potencial de amplificar sinérgicamente la inducción de mucinas respiratorias por un estímulo proinflamatorio relevante para la patogénesis de la EPOC y contribuye a la hiperproducción de mucina observada en pacientes con EPOC. El TNF- α ha sido implicado en la inflamación aguda inducida por el humo y la descomposición del tejido conectivo, el precursor del enfisema (Churg y col. (2002) *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 27(3):368-74). También se ha encontrado que la sobreexpresión de TNF- α tiene efectos pleiotrópicos que causan cambios patológicos

consistentes con los enfisemas y la fibrosis pulmonar combinados con una inflamación pulmonar general (Lundblad et al. (2005) Am. J. Respir. Crit. Care Med. 171(2):1363-70).

Se ha sugerido que ambos receptores de TNF-alfa contribuyen a la patogénesis de la EPOC, pero el receptor de TNF-alfa-2 es el receptor más activo en el desarrollo de la inflamación, enfisemas y pérdida de peso sistémica en este modelo murino de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. (D'hulst AI et al. (2006) Eur. Respir J. 28 (1): 102-12).

Los agentes anticolinérgicos se han introducido recientemente como tratamientos para la EPOC. Estos agentes proporcionan alivio sintomático. A pesar de estos beneficios, los anticolinérgicos no tratan la inflamación subyacente en numerosos trastornos de las vías respiratorias bajas, incluida la EPOC y los problemas asociados, incluidas las secreciones viscosas y la destrucción progresiva de los pulmones. Los mucolíticos, como la guaifenesina y la N-acetil cisteína, despolimerizan las moléculas de mucina y se usan para promover el drenaje pulmonar y se cree que no son perjudiciales. Al igual que los anticolinérgicos, los mucolíticos proporcionan principalmente alivio sintomático.

La DNasa tiene varias utilidades conocidas y se ha utilizado con fines terapéuticos. Su principal uso terapéutico ha sido reducir la viscoelasticidad de las secreciones pulmonares en enfermedades como la neumonía y la fibrosis quística, ayudando así a despejar las vías respiratorias bajas (Lourenco (1982) Arch. Intern. Med. 142(13): 2299-308); Shak (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. 87 (23): 9188-92; y Hubbard (1992) N. Engl. J. Med. 326(12):812-5). Sin embargo, la utilidad de las nucleasas en la EPOC es limitada porque estos agentes no disminuyen la inflamación ni tratan el agente etiológico subyacente.

Más recientemente, la cirugía de reducción pulmonar se ha utilizado en pacientes con EPOC para mejorar las funciones pulmonares. Si bien dicha cirugía generalmente ofrece un alivio temporal de los síntomas, generalmente no es curativa. El trasplante de pulmón también se usa en ciertos casos. La inflamación postoperatoria de los órganos trasplantados puede estar mal controlada con moduladores inmunes de acción amplia.

Casi el 65% de los adultos y el 20% de los niños con FQ tienen enfermedad pulmonar moderada a grave (CFF 2005). El pulmón con FQ es normal al nacer, pero al principio de la vida, estos sujetos desarrollan la aparición de infección e inflamación. La reabsorción de Cl⁻ defectuosa en el pulmón con FQ conduce a secreciones desecadas de las vías respiratorias al extraer sodio (Na⁺) de las vías respiratorias, seguido de agua. Las secreciones abundantes interfieren con el aclaramiento mucociliar al atrapar bacterias en un ambiente que es muy adecuado para la colonización, con patógenos microbianos distintivos (Reynolds 1976). La consiguiente infección e inflamación pulmonar recluta y activa neutrófilos que finalmente liberan elastasa de neutrófilos (NE) y otras proteasas. Un exceso de NE en el pulmón con FQ sobrepasa rápidamente los niveles normales de antiproteasa endógena. Además, NE estimula la producción de mediadores proinflamatorios como IL-1 que propagan la inflamación.

El síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS) es otra forma de EPOC y sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en la población con trasplantes de médula ósea y pulmonar. BOS es un proceso inflamatorio de las vías respiratorias idéntico al rechazo crónico de aloinjerto y está marcado por la enfermedad pulmonar obstructiva progresiva (Gerhardt et al. (2003) Am. J. Respir. Crit. Care Med 68: 121-5). BOS afecta del 12 al 18% de los receptores de trasplante de pulmón al año y hasta al 75% de individuos a los 5 años (Kudoh et al. (1998) Am. J. Respir. Crit. Care Med. 157:1829-32; Culic y col. (2002) EUR. J. Pharmacol 450: 277-89). Las evidencias recientes sugieren que la neutrofilia BAL se asocia con BOS después del trasplante de pulmón y la persistencia de neutrófilos en las vías respiratorias predice la morbilidad y la mortalidad después del trasplante de pulmón (Suzuki et al. (1999) Laryngoscope 109: 407-10; Ianaro et al. (2000) J. Pharmacol. Exp. Ther. 292:156-63). Varios estudios han observado niveles elevados de ciertas citocinas proinflamatorias asociadas con la neutrofilia de lavado broncoalveolar en BOS, incluidas IL-1b, TNF-a e IL-8 (Ianaro et al. (2000) J. Pharmacol. Exp. Ther. 292:156-63; Scaglione y col. (1998) J. Antimicrob. Chemother 41 (Supl. B): 47-50; Suzuki y col. (1997) Laryngoscope 107: 1661-66). Estudios anteriores también han demostrado que los antibióticos macrólidos antiinflamatorios, como la eritromicina o la azitromicina, pueden ser eficaces en el tratamiento de la bronquiolitis (Scaglione et al. (1998) J. Antimicrob. Chemother 41 (Supl. B): 47-50; Suzuki y col. (1997) Laryngoscope 107: 1661-66). El mecanismo sugerido puede incluir una reducción indirecta en mediadores proinflamatorios en pacientes que incluyen interleucina (1L)-8, factor de necrosis tumoral-α e IL-1b (Verleden et al. (2006) Am. J. Respir. Crit. Care Med. 174 (5): 566-70; Tsai y col. (2004) Am. J. Respir. Crit. Care Med. 170:1331-9; Yamada y col. (2000) Am. J. Rhinol. 4:143-8; Yates et al. (2005) Am. J. Respir. Crit. Care Med. 172:772-5; Estenne y col. (2002) J. Heart Lung Transplant 21: 297 - 310; Shitrit y col. (2005) J. Heart Lung Transplant 24: 1440-3; Verleden y col. (2004) Transplantation 77: 1465-7). Si bien los antibióticos macrólidos pueden ser útiles en BOS debido a sus actividades antiinflamatorias inespecíficas, la terapia de mantenimiento en dosis bajas con estos agentes puede conducir a una amplia resistencia a los antibióticos, paralizando nuestro sistema de salud.

Se necesitan nuevas terapias antiinflamatorias dirigidas para mejorar los resultados a largo plazo del paciente después del trasplante porque faltan opciones de tratamiento BOS. La interrupción del ciclo de retroalimentación positiva de la destrucción pulmonar impulsada por neutrófilos representa un enfoque terapéutico potencialmente transformador para BOS por el cual la preservación funcional y anatómica de los órganos puede mejorarse con el uso de inhibidores de citocinas proinflamatorias inhalados.

Es importante destacar que los resultados de los ensayos clínicos de macrólidos en BOS como inhibidores indirectos de las citocinas proinflamatorias pueden ser útiles para estimar el efecto del tratamiento anticipado, la duración del tratamiento y el tamaño de la muestra requerida para los ensayos con inhibidores de citocinas proinflamatorias inhaladas en este trastorno. Se informa que los macrólidos disminuyen la producción de citocinas, reducen el reclutamiento de neutrófilos y mejoran el FEV₁ (Verleden et al. (2006) *Am. J. de Respir. Crit. Care Med.* 174(5):566-70). Por ejemplo, un ensayo piloto abierto mostró que 5 de cada 6 pacientes (83%) mostraron una mejoría significativa en el FEV₁ (mejoría promedio de 0,50 L (intervalo de 0,18 a 1,36L) o 17%; P <0,05), en comparación con sus valores basales al inicio del tratamiento con azitromicina durante una media de 13,7 semanas (Verleden et al. (2006) *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 174(5):566-70). El estudio de Verleden et al., en 14 pacientes con BOS mostró una disminución significativa de la neutrofilia en un 30% (P = 0,002); y niveles de BAL IL-8 (P = 0,04); y FEV₁ aumentó más del 13% (P = 0,007) en seis respondedores de 14 (43%), después de 3 meses de tratamiento con macrólidos. Yates y col. (2005) *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 172: 772-5 pudieron mostrar una mejora significativa pero variable en el FEV₁ de 110 ml (intervalo, de -70 a 730 ml) entre el inicio y después de 3 meses de terapia con azitromicina P ≤0,002). Esta mejora se mantuvo durante más de 3 meses entre el 12 y el 17 (71%) de pacientes (hasta 11 meses de seguimiento). Khalid et al. (2005) *Eur. Respir J.* 25 (3): 490-3, en otra serie de 8 pacientes mostraron mejoras clínicamente significativas (mejoría del 10%) en el 87% (7 de cada 8 sujetos) en ambas capacidades vitales forzadas (FVC), donde la media (intervalo de confianza del 95%) del aumento fue de 410 ml (0,16-0,65), que fue una mejora promedio del 21,57%, y en el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁), donde el aumento medio observado fue de 280 ml (0,10-0,44), lo que supuso una mejora media del 20,58%. Estudios anteriores similares muestran un aumento medio del FEV₁ en tres meses del 18% en 8 sujetos; un aumento medio del 14% en 20 sujetos (18); y ninguna mejora en el FEV₁ en 11 sujetos.

Recientemente, se ha publicado una respuesta drástica frente a un inhibidor de citocinas proinflamatorio en un caso práctico (Fullmer et al. (2005) *Pediatrics* 116: 767-70). Estos datos únicos respaldan aún más el uso de esta clase de agente en BOS, sin embargo, no superan las limitaciones de la administración sistémica.

Muy recientemente, van der Vaart et al. (2005) *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 172 (4): 465-9, realizó el primer ensayo clínico de un inhibidor proinflamatorio de citocinas, infliximab (un anticuerpo monoclonal anti-TNF-alfa con eficacia demostrada en otras enfermedades autoinmunes, como la enfermedad de Crohn y la artritis reumatoide). En base a la falta de beneficio de la administración sistémica de este inhibidor de citocinas proinflamatorias en los pacientes enfermos, se espera que la administración local de infliximab y otros inhibidores de citocinas proinflamatorias proporcione mejores beneficios clínicos con efectos secundarios mínimos. Schmidt-loanas et al. (2006) *Respir Med.* 100(4):639-47 subrayaron aún más la naturaleza localizada del trastorno de EPOC y la necesidad de una terapia localizada. La producción local y las acciones extracelulares en las vías respiratorias de las citocinas proinflamatorias brindan una oportunidad única para la terapia localizada que representa una mejora novedosa y significativa sobre las terapias inhibitoras de citocinas proinflamatorias sistémicas para los trastornos inflamatorios de las vías respiratorias bajas.

La falta de beneficio clínico en el primer ensayo de un inhibidor de citocinas proinflamatorias sistémicas es consistente con las limitaciones bien reconocidas de la dosificación sistémica para alcanzar niveles deseables de fármacos en el parénquima pulmonar y las vías respiratorias, donde las acciones locales de las citocinas proinflamatorias como la IL-1b y TNF-alfa son críticas en los trastornos inflamatorios. Además, la inmunosupresión debida a la administración sistémica de inhibidores de citocinas proinflamatorias, por ejemplo, inhibidores de TNF-alfa, está bien descrita que predispone a los pacientes a padecer complicaciones graves, incluida la muerte. Esto es especialmente importante en pacientes ya comprometidos, incluidos aquellos que comúnmente sufren trastornos inflamatorios de las vías respiratorias bajas, incluida la EPOC.

Dada la necesidad insatisfecha y el enorme impacto en los recursos de salud pública, se necesitan mejores tratamientos para prevenir o acelerar la recuperación de las personas que padecen EPOC. De hecho, se necesitan mejores tratamientos para controlar la inflamación que causa la destrucción pulmonar y para facilitar la eliminación de las secreciones viscosas, por lo que las personas en riesgo o afectadas con afecciones inflamatorias de las vías respiratorias bajas, incluida la EPOC, sufren menos. Lo que se necesita son nuevas terapias que incorporen una composición que incluya, pero no se limite a, un inhibidor proinflamatorio de citocinas y, cuando sea apropiado, uno o más compuestos terapéuticamente efectivos adicionales capaces de tratar la EPOC localmente; y un dispositivo de suministro para distribuir expresamente la composición a las vías respiratorias bajas.

Además, no se ha descrito ningún artículo de fabricación ni método para el suministro expresamente a las vías respiratorias bajas, incluida una composición que contenga un inhibidor proinflamatorio de citocinas y, cuando sea apropiado para el sujeto, otros agentes farmacológicamente activos que tengan las acciones deseables descritas en este documento. La presente descripción responde a esta importante necesidad insatisfecha mediante la cual incorpora una composición que incluye, entre otros, un inhibidor proinflamatorio de citocinas y, cuando sea apropiado, uno o más compuestos terapéuticamente efectivos adicionales capaces de tratar la EPOC; un dispositivo de suministro para distribuir expresamente dicha composición a las vías respiratorias bajas para controlar la inflamación, la destrucción pulmonar y, cuando sea apropiado, tratar otros problemas asociados con la "EPOC", incluyendo inflamación, infección y secreciones viscosas.

El objetivo de la invención se define en las reivindicaciones 1-8.

Compendio de la invención

La presente descripción se basa en métodos y composiciones para tratar trastornos inflamatorios de las vías respiratorias bajas, que comprenden administrar una cantidad eficaz de un agente que modula la expresión y / o actividad de una citocina proinflamatoria o fragmento de la misma, preferiblemente en un ser humano. En una realización preferida, el trastorno inflamatorio de las vías respiratorias bajas es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

La invención se refiere a una cantidad efectiva de un agente que consiste en un inhibidor de IL-1 para usar en el tratamiento del síndrome de bronquiolitis obliterante, en el que el inhibidor de IL-1 es anakinra.

En una realización, la invención se refiere a un agente para su uso como se definió anteriormente, en el que el agente se administra por inhalación o por instilación directa en las vías respiratorias inferiores.

El agente puede administrarse por inhalación. En una realización preferida del mismo, la inhalación se lleva a cabo con un nebulizador, un inhalador, un pulverizador, un dispensador de polvo o un generador de polvo seco. En otra realización preferida, el agente se administra por instilación directa en las vías respiratorias bajas y en una realización específica de la misma, la instilación directa se lleva a cabo por administración intratraqueal o mucosa. En una realización adicional, la instilación directa se lleva a cabo con un aerosol intrapulmonar o un aerosol subminiatura.

Preferiblemente, la expresión de la citocina proinflamatoria disminuye. En otra realización, la actividad de la citocina proinflamatoria disminuye. En una realización preferida adicional, el agente es un inhibidor de citocinas proinflamatorio. En una realización particular, la cantidad efectiva comprende de 0,1 mg a 100 mg del inhibidor de citocina proinflamatorio: El inhibidor de citocina proinflamatorio puede ser ARNip o ácido nucleico antisentido; por ejemplo, el ácido nucleico antisentido es antisentido para IL-1, IL-6, IL-8, TNF o TNF-alfa.

En algunas realizaciones de la presente descripción, el agente es un anticuerpo. En una realización preferida, el anticuerpo se selecciona de un grupo que consiste en un anticuerpo humanizado, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo policlonal y un fragmento de anticuerpo. En una realización específica del mismo, el anticuerpo se une a IL-1, IL-6, IL-8 o TNF-alfa. En otra realización, el inhibidor de citocina proinflamatorio es una molécula similar a un antagonista del receptor de IL-1 seleccionada de un grupo que consiste en IL-Hy1, IL-1Hy2 o IL-1 TRAP. En otra realización más, el inhibidor de citocina proinflamatorio es una proteína del receptor de citocina soluble y, en una realización particular, la proteína del receptor de citocina soluble puede ser una proteína del receptor de TNF soluble. En una realización adicional, la proteína del receptor de citocina soluble es una proteína del receptor de TNF-alfa soluble. En una realización preferida, el inhibidor de citocina proinflamatorio puede ser una proteína del receptor de IL-1 soluble y en una realización específica de la misma, el antagonista del receptor de IL-1 es anakinra.

La presente descripción también contempla que la citocina proinflamatoria es IL-1. En otra realización de la presente descripción, la citocina proinflamatoria es TNF y en una realización particular de la misma, la citocina proinflamatoria es TNF-alfa.

En una realización, la invención se refiere a un agente para su uso como se definió anteriormente, en el que dicho agente se administra a la médula ósea y a la población de trasplante pulmonar.

La invención también se refiere a un kit para su uso en el tratamiento del síndrome de bronquiolitis obliterante, en el que el kit comprende:

un dispositivo de administración adecuado para la administración directa de una composición farmacéutica a las vías respiratorias inferiores; y

una composición farmacéutica que consiste en una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de IL-1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable,

donde el inhibidor de IL-1 es la anakinra.

Otro aspecto de la presente descripción es un kit que comprende un dispositivo de administración adecuado para la administración directa de una composición farmacéutica a las vías respiratorias bajas y una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor de citocinas proinflamatorio y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización preferida, el dispositivo de administración se selecciona del grupo que consiste en un nebulizador, un inhalador, un pulverizador o un dispensador de polvos. En otra realización preferida, el dispositivo de administración es un aerosolizador intrapulmonar o un aerosol subminiatura. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente efectiva comprende de 0,1 mg a 100 mg del inhibidor de citocinas proinflamatorio. El inhibidor proinflamatorio de citocinas contemplado por la descripción es un ácido nucleico antisentido, que es antisentido para IL-1, IL-6, IL-8 o TNF-alfa. El inhibidor proinflamatorio de citocinas puede ser un anticuerpo tal como, por ejemplo, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo policlonal y un fragmento de anticuerpo. En una

realización, el anticuerpo se une a IL-1, IL-6, IL-8 o TNF-alfa. El inhibidor proinflamatorio de citocinas puede ser una molécula similar a un antagonista del receptor de IL-1, como por ejemplo, IL-Hy1; IL-Hy2 o TRAP IL-1. En otra realización más, el inhibidor proinflamatorio de citocinas es una proteína del receptor de citocina soluble que puede ser una proteína del receptor de TNF-alfa soluble. Específicamente, la proteína del receptor de citocina soluble puede ser una proteína del receptor de TNF-alfa soluble o una proteína del receptor de IL-1 soluble, particularmente el antagonista del receptor de IL-1 soluble puede ser anakinra.

En una realización, la invención se refiere a un kit como se definió anteriormente, para su uso en el tratamiento del síndrome de la bronquiolitis obliterante en la población de trasplantes de médula ósea y pulmonar.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica para usar en el tratamiento del síndrome de bronquiolitis obliterante, en el que la composición es adecuada para la administración directa a las vías respiratorias inferiores, y consiste en una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de IL-1, al menos un segundo ingrediente activo y un portador farmacéuticamente aceptable,

donde el inhibidor de IL-1 es anakinra,

y en el que el segundo ingrediente activo se selecciona de un grupo que consiste en amilorida, un antibiótico, un antihistamínico, un anticolinérgico, un agente antiinflamatorio, un mucolítico y un esteroide.

La presente descripción también se refiere a una composición farmacéutica adecuada para la administración directa a las vías respiratorias bajas, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un inhibidor de citocinas proinflamatorias, al menos un segundo ingrediente activo y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización preferida, la cantidad terapéuticamente efectiva comprende de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg del inhibidor proinflamatorio de citocinas. En otra realización, el inhibidor proinflamatorio de citocinas puede ser un ácido nucleico antisentido o ARNip. En una realización particular, el ácido nucleico antisentido es antisentido para IL-1, IL-6, IL-8, TNF o TNF-alfa.

En algunas realizaciones, el inhibidor de citocinas proinflamatorias es un anticuerpo y, en una realización específica, el anticuerpo se selecciona de un grupo que consiste en un anticuerpo humanizado, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo policlonal y un fragmento de anticuerpo que incluye anticuerpos de cadena única. En otra realización del mismo, el anticuerpo se une a IL-1, IL-6, IL-8, TNF o TNF-alfa. En otra realización preferida, el inhibidor de la citocina proinflamatoria es una molécula similar a un antagonista del receptor de IL-1, como por ejemplo, IL-Hy1, IL-Hy2 o IL-1 TRAP. En otra realización preferida más, el inhibidor de citocinas proinflamatorio es una proteína del receptor de citocina soluble. En una realización particular, la proteína del receptor de citocina soluble es una proteína del receptor de TNF soluble. En una realización preferida, la proteína del receptor de citocina soluble es una proteína del receptor de TNF-alfa soluble. En una realización preferida adicional, la proteína del receptor de citocina soluble puede ser una proteína del receptor de IL-1 soluble y, en una realización específica de la misma, el antagonista del receptor de IL-1 soluble es la anakinra. En algunas realizaciones, el segundo ingrediente activo se selecciona de un grupo que consiste en una amilorida, un antibiótico, un agente antihistamínico, un anticolinérgico, un antiinflamatorio, un mucolítico y un esteroide.

En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica como se definió anteriormente, para su uso en el tratamiento del síndrome de bronquiolitis obliterante en la población con trasplantes de médula ósea y pulmón.

Descripción detallada

La descripción proporciona un artículo de fabricación y métodos para formular y tratar trastornos de las vías respiratorias bajas que comprenden administrar a un mamífero diagnosticado con EPOC y que necesita tratamiento una cantidad efectiva de una composición que comprende: al menos un inhibidor de citocinas proinflamatorio, un vehículo farmacéuticamente aceptable, y un dispositivo de suministro capaz de suministrar expresamente dichas composiciones a las vías respiratorias bajas evitando las complicaciones del suministro sistémico. Las composiciones pueden contener uno o más ingredientes activos tales como un inhibidor proinflamatorio de citocinas que puede administrarse al mamífero que necesita tratamiento o, alternativamente, pueden contener uno o más agentes farmacológicos adicionales capaces de reducir la inflamación, secreciones, infección, obstrucción, o secreciones hidratantes. La descripción también proporciona métodos para formular una composición que contiene un inhibidor de citocinas proinflamatorio con una cantidad eficaz de uno o más agentes farmacológicos, que incluyen ejemplos no limitantes de un antiinflamatorio, antibióticos, esteroides, tensioactivos, agentes hidratantes y otros compuestos farmacológicamente activos e inactivos.

Aunque no se está sujeto a ninguna teoría en particular, actualmente se cree que dicha descripción puede usarse para reducir sustancialmente el proceso inflamatorio que subyace a la pérdida progresiva de las funciones pulmonares y la capacidad de ejercicio, y otros síntomas asociados, por lo que trata las afecciones patológicas asociadas con la EPOC.

La presente descripción también se refiere en general a métodos de preparación de soluciones líquidas de inhibidores de citocinas proinflamatorias que están protegidos de la agregación inducida térmicamente del

componente inhibidor de citocinas. La presente descripción se refiere adicionalmente a la preparación general de soluciones líquidas de inhibidor(es) de citocinas proinflamatorias que se mantienen estables a pH neutro o inferior al pH neutro, y lo más preferido a temperatura ambiente o temperatura ambiente controlada.

La descripción proporciona además artículos de fabricación y kits que incluyen un recipiente, un dispositivo de entrega; una etiqueta en dicho recipiente y / o un dispositivo capaz de suministrar dicha composición a las vías respiratorias bajas contenidas dentro de dicho recipiente o dispositivo de suministro que incluye uno o más ingredientes activos como se describe en este documento, un vehículo farmacéuticamente aceptable; e instrucciones para usar dicha composición para tratar expresamente trastornos inflamatorios de las vías respiratorias bajas o afecciones patológicas de las vías respiratorias bajas evitando la administración sistémica y las complicaciones de la inmunoterapia sistémica.

La presente descripción evita las limitaciones de la administración sistémica de inhibidores de citocinas proinflamatorias que proporcionan niveles más altos de fármacos localmente donde actúan las citocinas proinflamatorias extracelulares, evitando las exposiciones sistémicas y las posibles complicaciones de estas inmunoterapias potentes. La presente descripción muestra la adición de un inhibidor proinflamatorio de citocinas, a la atención pre-intra y postoperatoria de sujetos con trastornos inflamatorios de las vías respiratorias bajas, incluida la EPOC. Un aspecto de la presente descripción es un dispositivo para suministro local expresamente a las vías respiratorias bajas de una composición que incluye al menos un inhibidor proinflamatorio de citocinas con la coadministración potencial de otros compuestos activos para tratar trastornos inflamatorios de las vías respiratorias bajas, incluyendo EPOC de forma operativa, o crónicamente como parte de su terapia.

Definiciones

La expresión "citocina proinflamatoria" se refiere a las citocinas que generalmente promueven procesos inflamatorios que incluyen, entre otros, IL-6, IL-8, TNF e IL-1 que difieren de las citocinas alérgicas en su estructura y funciones. Estas citocinas proinflamatorias se describen adicionalmente como el factor de necrosis tumoral TNF-Homo; Necrosis tumoral GenBank, miembro de la superfamilia 2 del ligando del factor alfa sapiens P01375; SWISSPROT TNF-a; Factor de necrosis tumoral Cachectin TNF-Mus; Necrosis tumoral GenBank, miembro de la superfamilia 2 del ligando del factor alfa P06804; SWISSPROT TNF-a; receptor de factor de necrosis tumoral Cachectin TNF-RI Homo GenBank, P19438 miembro de la superfamilia sapiens 1A; p60; TNF-R1; SWISSPROT p55; CD120a (contiene: proteína de unión al factor de necrosis tumoral 1 (TBPI)), receptor de factor de necrosis tumoral muscular TNF-RI GenBank, miembro de la superfamilia P25118 1A; p60; TNF-R1; SWISSPROT p55 TNF-RII Superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral Homo Tumor GenBank, P20333 sapiens miembro 1B; Receptor del factor de necrosis tumoral SWISSPROT 2; p80; TNF-R2; p75; CD120b; Etanercept (contiene: proteína de unión al factor de necrosis tumoral 2 (TBPII)), receptor de factor de necrosis tumoral muscular TNF-RII GenBank, miembro de la superfamilia 1B P25119; Receptor 2 del factor SWISSPROT de necrosis tumoral; TNF-R2; p75 IL-1 alfa Homo Interleucina-1 alfa; Hematopoyetina-1 GenBank, P01583 sapiens SWISSPROT IL-1 alfa Mus Interleucina-1 alfa GenBank, P01582 SWISSPROT IL-1R-1 receptor Homo Interleucina-1, tipo 1; 1L-IR- GenBank, P14778 sapiens alfa; P80; Antígeno CD121a SWISSPROT IL-1R-1 receptor de Interleucina-1Mus, tipo 1; P80 GenBank, P13504 receptor SWISSPROT IL-1R-2 Homo Interleucina-1, tipo II; IL-1R-GenBank, P27930 sapiens beta; Antígeno CDw12lb SWISSPROT IL-1R 2 Mus receptor de Interleucina-1, tipo II GenBank, P27931 SWISSPROT.

Como se define en el presente documento, la expresión "inhibidor(es) de citocinas proinflamatorias" o "antagonista de citocinas proinflamatorias" incluye un "anticuerpo neutralizante del factor de necrosis tumoral", "antagonista del TNF", "anticuerpo de TNF", "anticuerpo de TNF alfa", "anticuerpo de TNF beta", "anticuerpo inhibidor de TNF", "inhibidor de TNF", "inhibidor de IL-6", "anticuerpo de IL-6", "antagonista de IL-6", "inhibidor de IL-8", "anticuerpo de IL-8", "antagonista de IL-8", "inhibidor de IL-1", "anticuerpo de IL-1", "antagonista de IL-1", "antagonista del receptor de IL-1", "anticuerpo del receptor anti-IL-1", "antagonista del receptor de TNF-alfa", "anticuerpo anti-receptor de TNF-alfa", "receptor de IL-1 soluble", "receptor de TNF-alfa soluble", "IL-1 muteína", "TNF alfa muteína", "IL-1RNAi", "TNF-alfa ARNI" o un fragmento de cualquiera de los anteriores es un compuesto que puede disminuir, inhibir, bloquear, anular, interferir, prevenir una producción de citocinas proinflamatorias y / o síntesis, escisión de la membrana, liberación, señalización del receptor o, en general, inhibir la actividad, que incluye una o más formas de la citocina proinflamatoria.

Estos términos, como se usan en el presente documento, incorporan formas "madura", "pre", "pre-pro", "pro", "fragmentos" y "variantes" de una proteína, purificada de una fuente natural, sintetizada químicamente o producida recombinantemente.

Se han descrito múltiples variantes de citocinas proinflamatorias humanas y, en ciertos casos, inhibidores de citocinas proinflamatorias que reconocen estas variantes. Se entenderá que existen variaciones alélicas naturales y pueden ocurrir entre individuos, como lo demuestran una o más diferencias de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de cada individuo. Las variaciones alélicas están específicamente abarcadas en este documento. Además, en este documento también se incluyen fragmentos, ya sea de origen natural o diseñados con todo, sustancialmente todo, o una parte significativa de la actividad inhibidora de citocinas proinflamatorias donde el inhibidor de citocinas proinflamatorias puede ser útil como tratamiento de la enfermedad de las vías respiratorias bajas.

La expresión "vías respiratorias superiores" o "tracto respiratorio superior", cuando se usa en el presente documento, se refiere o describe las regiones anatómicas que incluyen los conductos desde las narinas o las fosas nasales hasta el paladar blando e incluye los senos paranasales.

5 La expresión "vías respiratorias bajas" o "tracto respiratorio inferior", cuando se usa en el presente documento se refiere o describe las regiones anatómicas debajo de la laringe, incluyendo la tráquea y los pulmones.

El término "faringe" o la expresión "faringe posterior", cuando se usa en el presente documento, se refiere o describe las regiones anatómicas sobre la tráquea y hasta el paladar blando, pero excluye las vías respiratorias superiores.

10 La expresión "fibrosis quística" o "FQ", cuando se usa en el presente documento, se refiere o describe la condición fisiológica y patológica en mamíferos caracterizada típicamente por secreciones viscosas de moco que tienden a obstruir u ocluir varios conductos internos en un mamífero, que incluyen pero no se limitan a senos paranasales, vías respiratorias bajas, conductos pancreáticos, vías biliares y tracto intestinal. Esta condición generalmente se asocia con una variante genética del gen y la proteína del receptor transmembrana de fibrosis quística.

Los términos "tratar", "tratamiento" y "terapia", tal como se usan en el presente documento, se refieren a una terapia curativa, terapia profiláctica y terapia preventiva.

15 El término "mamífero", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier animal clasificado como mamífero, incluidos humanos, vacas, caballos, perros y gatos. En una realización preferida de la descripción, el mamífero es un ser humano.

20 Como se usa en el presente documento, "uno/a" o "un" significa al menos uno, a menos que se indique claramente lo contrario. El término "aproximadamente", a menos que se indique lo contrario, se refiere a un valor que no es más del 10% por encima o por debajo del valor que está siendo modificado por el término. Por ejemplo, la expresión "aproximadamente 5% (p / p)" significa un intervalo de 4,5% (p / p) a 5,5% (p / p).

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, los términos "compuesto" y "compuesto de la descripción" se refieren a una sustancia dentro de la composición de la descripción que incluye proteínas y moléculas pequeñas.

25 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "EPOC" y "trastorno(s) inflamatorio (s) de las vías respiratorias bajas" se refiere a cualquier afección inflamatoria no alérgica (mediada por IgE) de las vías respiratorias bajas que incluye pero no se limita a bronquitis aguda y crónica, bronquiolitis, enfisema, enfermedad de Still, enfermedad de Wegener, enfermedad de Behcet, queratoscleritis, traqueo bronquitis linfomatosa y síndrome de Cogan y similares.

30 Como se usa en el presente documento, los términos "inhibidor(es) de citocinas proinflamatorias", "antagonista(s) de TNF", "inhibidor(es) de TNF", "inhibidor(es) de citocina" o "antagonista(s) de citocina" o "inhibidor(s)", según la presente descripción se refiere a uno o más agentes (es decir, moléculas o compuestos) que inhiben o bloquean la actividad de TNF, IL-1, IL-6 o IL-8. El término "antagonista" se usa como sinónimo del término "inhibidor". Los antagonistas de la presente descripción actúan bloqueando o reduciendo la transducción de la señal de citocina, o reduciendo o evitando la expresión de la citocina o su receptor. Los antagonistas incluyen agentes que se unen a la propia citocina, y compuestos que se unen a una o más subunidades del receptor de citocina. Por ejemplo, los inhibidores incluyen anticuerpos antagonistas o fragmentos de anticuerpos que incluyen anticuerpos de cadena sencilla que se unen a la propia citocina, anticuerpos antagonistas o fragmentos de anticuerpos que se unen a una o más subunidades del receptor de citocinas, ligandos solubles que se unen al receptor, receptores solubles que se unen a la citocina, así como aptámeros, moléculas pequeñas, peptidomiméticos y otros agentes inhibidores capaces de unir la citocina o su receptor. Los antagonistas también incluyen moléculas que reducen o impiden la expresión de la citocina, su receptor o una subunidad del receptor. Estos antagonistas incluyen oligonucleótidos antisentido que se dirigen a ARNm y ARN mensajero interferente. Los antagonistas adicionales incluyen compuestos que previenen y / o inhiben la síntesis de citocinas proinflamatorias, su liberación o sus acciones en las células diana, como la talidomida, tenidap, inhibidores de la fosfodiesterasa (por ejemplo, pentoxifilina y rolipram), agonistas del receptor de adenosina A2b y potenciadores del receptor de adenosina A2b; compuestos que previenen y / o inhiben la señalización del receptor de citoquinas proinflamatorias, tales como inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAP); compuestos que bloquean y / o inhiben la escisión de citocinas proinflamatorias de membrana, tales como diversos inhibidores de metaloproteinasas; compuestos que bloquean y / o inhiben la actividad de citocinas proinflamatorias, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (por ejemplo, captopril); y compuestos que bloquean y / o inhiben la producción y / o síntesis de ciertas citocinas proinflamatorias; tales como los inhibidores de la quinasa ERK o MAP. La expresión "inhibidor de citocinas proinflamatorias" también abarca agentes que modulan la expresión y / o actividad de una citocina proinflamatoria.

55 Se conocen ejemplos adicionales no limitantes de antagonistas de citocinas proinflamatorias específicos adecuados y se incorporan en su totalidad en el presente documento. Estos incluyen, entre otros, entanercept (ENBREL), sTNF-RI, onercept, D2E7 y REMICADE, y anticuerpos específicamente reactivos con TNF-alpha y el receptor de TNF-alpha. Los antagonistas incluyen antagonistas de IL-1 que incluyen moléculas de IL-1ra tales como, por ejemplo, anakinra, KINERET, y moléculas similares a IL-1ra como IL-1Hy1 e IL-1Hy2; "trap" IL-1 (como se describe en la

Patente de Estados Unidos 5.844.099); anticuerpos IL-1; CDP 484, ACZ885 (anticuerpo monoclonal anti-interleucina-lbeta), Hu007 (IL-1b Ab) - Artritis reumatoide de fase II (Lilly), AMG-108 (IL-1R Ab), receptor de IL-1 solubilizado, inhibidores de polipéptidos para el receptor de IL-1 alfa e IL-1 alfa; y anticuerpos anti-IL-8 (por ejemplo, ABX-IL-8 (Abgenix)).

5 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, la expresión "sustancia farmacológica" se refiere a uno o más "ingredientes activos" o "compuestos que incluyen productos biológicos" que pretenden estimular la actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento, o prevención de enfermedades o afectar la estructura o cualquier función del cuerpo humano.

10 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "composición" y la expresión "composición de la descripción" se usan indistintamente. A menos que se indique lo contrario, los términos pretenden abarcar, y no están limitados a, composiciones farmacéuticas y composiciones nutraceuticas que contienen la sustancia farmacológica. La composición también puede contener uno o más "excipientes" que son "ingredientes inactivos" o "compuestos" desprovistos de actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedades o que afecten a la estructura o cualquier
15 función del cuerpo humano.

20 Como se usa en el presente documento, la expresión "fuente natural" se refiere a un material que se produce en el entorno natural, o sustancias biológicas fabricadas en un organismo huésped y puede comprender uno o más entidades biológicas. Por ejemplo, una fuente natural puede ser una planta, un animal, una parte anatómica de una planta o animal, un microorganismo, una mezcla de diferentes plantas, animales y / o microorganismos, o una muestra ambiental. No es necesario que las entidades biológicas presentes en una fuente natural sean clasificadas o caracterizadas. La expresión también se refiere a composiciones que se han preparado directamente a partir de lo que ocurre en el entorno natural mediante un proceso que no elimina o retiene selectivamente uno o más compuestos específicos en relación con los otros compuestos diferentes.

25 Se contempla que, cuando el (los) compuesto (s) de la descripción se producen en una fuente natural, el término "composición" y la expresión "composición de la descripción" pueden abarcar una forma modificada física y / o químicamente de la fuente natural u organismo huésped. Por ejemplo, si el (los) compuesto (s) pueden obtenerse de un organismo, los términos no pretenden abarcar el organismo o una parte anatómica del organismo, sin embargo, un polvo o un extracto solvente del organismo o parte (s) del organismo puede ser un compuesto de la descripción o un compuesto de la composición de la descripción en el presente documento.

30 Como se usa en el presente documento, un "equivalente funcional", "derivado", "fragmento" o "región" de una citocina proinflamatoria o su receptor, incluidas las moléculas del receptor de citocina, se refiere a la porción de la molécula del receptor de citocina, o la porción de secuencias de la molécula del receptor de citocina que codifica la molécula del receptor de citocina, que tiene un tamaño y secuencias suficientes para parecerse funcionalmente a las moléculas del receptor de citocina que se pueden usar en la presente descripción como se indica en el presente
35 documento.

Como se usa en el presente documento, el término "vehículo" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente, vehículo o carga con el que el compuesto o la composición de la descripción se almacena, transporta y / o administra.

40 Como se usa en el presente documento, la frase "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la descripción.

Como se usa en el presente documento, la expresión "solvato farmacéuticamente aceptable" se refiere a una asociación de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la descripción. Los ejemplos de solventes que forman solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a agua, solución salina, mezclas de agua y sal, isopropanol, etanol, metanol; DMSO, acetato de etilo, ácido acético, polietilenglicol y etanolamina.

45 Como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o incluido en la lista de la Farmacopea de los EE. UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

La expresión "agente hidratante" o "sustancia hidratante" como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a solución salina, solución salina hipertónica, polietilenglicol o glicerol.

50 **Composiciones farmacéuticas de la descripción**

La presente descripción proporciona el tratamiento de trastornos de las vías respiratorias bajas que incluyen EPOC con composiciones que comprenden un agente que modula la expresión y / o actividad de una citocina proinflamatoria (tal como, por ejemplo, un inhibidor y / o antagonista de citocinas proinflamatorias), y métodos para
55 usar las composiciones. La composición puede comprender además de un vehículo farmacéuticamente aceptable un dispositivo de suministro denominado en lo sucesivo "composición". La composición será particularmente útil para el tratamiento de mamíferos que tienen una afección pulmonar patológica que se acompaña de funciones

pulmonares anormales, inflamación, secreciones mucosas viscosas o espesadas o absorción de líquidos por las células de las vías respiratorias bajas. Los ejemplos de tales afecciones incluyen, entre otros, formas de EPOC que incluyen enfisema, bronquitis aguda, subaguda o crónica, bronquiolitis, enfermedad de Still, enfermedad de Wegener, enfermedad de Behcet, queratoscleritis, traqueobronquitis linfomatosa y síndrome de Cogan y fibrosis quística.

La composición útil en la práctica de la presente descripción se puede preparar de varias maneras. Por ejemplo, la composición puede prepararse usando una forma aislada o purificada del inhibidor de citocina proinflamatorio. Los métodos para aislar y purificar el inhibidor de citocinas proinflamatorias de fuentes naturales son conocidos en la técnica. Alternativamente, un inhibidor de citocina proinflamatorio puede sintetizarse química y biológicamente y prepararse usando técnicas de ADN recombinante que son bien conocidas en la técnica. Estos métodos de aislamiento y purificación pueden emplearse para obtener el inhibidor proinflamatorio de citocinas de diversos tejidos, procesos de fabricación recombinante y animales transgénicos.

En una realización, la composición farmacéutica comprende al menos un inhibidor proinflamatorio de citocinas, así como opcionalmente, al menos un segundo ingrediente activo y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización preferida, el inhibidor de citocina proinflamatorio es un ácido nucleico antisentido.

El inhibidor proinflamatorio de citocinas puede ser de una especie humana o no humana. Por ejemplo, un mamífero puede haber administrado un inhibidor proinflamatorio de citocinas de una especie de mamífero diferente (por ejemplo, las ratas pueden tratarse con un inhibidor proinflamatorio de citocinas humano). Sin embargo, preferiblemente, el mamífero se trata con un inhibidor de citocina proinflamatorio homólogo (por ejemplo, los humanos se tratan con un inhibidor de citocina proinflamatorio humano) para evitar posibles reacciones inmunes al inhibidor de citocina proinflamatorio. Más preferido es cuando el mamífero se trata con un inhibidor de citocina proinflamatorio con al menos un 80% de homología con el inhibidor o fragmento de citocina proinflamatorio nativo. Aún más preferido es cuando el mamífero se trata con un inhibidor de citocina proinflamatorio con al menos un 90% de homología con el inhibidor o fragmento de citocina proinflamatorio nativo. Aún más preferido es cuando el mamífero se trata con un inhibidor o fragmento de citocina proinflamatoria con al menos un 95% de homología con el inhibidor de citocina proinflamatorio nativo. Lo más preferido es cuando el mamífero se trata con un inhibidor o fragmento de citocina proinflamatorio con un 99% o más de homología con la fuente nativa de proteína.

Los inhibidores de citocinas proinflamatorios ejemplares incluyen proteínas, polipéptidos, péptidos, proteínas de fusión, anticuerpos (p. ej., humanos, humanizados, quiméricos, monoclonales, policlonales, Fvs, ScFvs, fragmentos Fab, Fragmentos F (ab) sub2 y fragmentos de unión a antígeno de los mismos) tales como anticuerpos que se unen inmunoespecíficamente a TNF, TNF-alfa, IL-6, IL-8 o IL-1, ciclosporina, macolidas, cetólidos, tacrolimus (Rapamune), moléculas de ácido nucleico (p. ej., moléculas antisentido o triples hélices), moléculas orgánicas, moléculas inorgánicas y moléculas pequeñas que bloquean, reducen, inhiben o neutralizan una función, una actividad y / o la expresión de TNF, TNF-alfa, IL-6, IL-8 o IL-1. El inhibidor proinflamatorio de citoquinas puede ser un anticuerpo, proteína o molécula pequeña. En una realización preferida, el anticuerpo es un anticuerpo humanizado, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo policlonal o un fragmento de anticuerpo.

La presente descripción también contempla el uso del anticuerpo humano TNF. Un ejemplo no limitante de un anticuerpo humano TNF adecuado de la presente descripción puede unirse a TNF-alfa e incluye anticuerpos anti-TNF, fragmentos de unión a antígeno de los mismos y variantes o fragmentos específicos de los mismos que se unen específicamente a TNF.

Los antagonistas adicionales de TNF adecuados para composiciones, terapia de combinación, administración conjunta, dispositivos y / o métodos de la presente descripción, incluyen, pero no se limitan a, moléculas receptoras que se unen específicamente a TNF; compuestos que previenen y / o inhiben la síntesis de TNF, la liberación de TNF o su acción sobre las células diana, como la talidomida, tenidap, inhibidores de la fosfodiesterasa (por ejemplo, pentoxifilina y rolipram), agonistas del receptor de adenosina A2b y potenciadores del receptor de adenosina A2b; compuestos que evitan y / o inhiben la señalización del receptor de TNF, tales como inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAP); compuestos que bloquean y / o inhiben la escisión del TNF de la membrana, tales como diversos inhibidores de metaloproteinasas; compuestos que bloquean y / o inhiben la actividad de TNF, tales como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) (por ejemplo, captopril); y compuestos que bloquean y / o inhiben la producción y / o síntesis de TNF, tales como los inhibidores de la quinasa ERK o MAP.

La presente descripción también contempla el uso del anticuerpo humano IL-1 e IL-1R. Un ejemplo no limitante de un anticuerpo humano IL-1 adecuado de la presente descripción puede unirse a IL-1 e incluye anticuerpos anti-IL-1 e IL-1R, fragmentos de unión a antígeno de los mismos y variantes específicas o fragmentos de los mismos que se unen específicamente a IL-1 o sus receptores. Los antagonistas adicionales de IL-1 adecuados para composiciones, terapia de combinación, administración conjunta, dispositivos y / o métodos de la presente descripción, incluyen, pero no se limitan a, moléculas receptoras que se unen específicamente a IL-1; compuestos que previenen y / o inhiben la síntesis de IL-1 o IL-1R, la liberación de IL-1 o IL-1R o sus acciones pleiotrópicas en las células diana.

En otra realización, la composición farmacéutica de esta descripción comprende un inhibidor proinflamatorio de citoquinas, que puede ser una proteína del receptor de citocina soluble. La proteína del receptor de citocina soluble

puede ser una proteína del receptor TNF-alfa soluble o una proteína del receptor de IL-1 soluble. La proteína del receptor de IL-1 soluble puede ser anakinra.

Se pueden usar uno o múltiples antagonistas de citocinas proinflamatorias en las composiciones y métodos de esta descripción. En diversas realizaciones, un antagonista de citocinas reduce la función, actividad y / o expresión de una citocina proinflamatoria en al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95% o al menos 99% con respecto a un control tal como solución salina tamponada con fosfato (PBS).

Los ejemplos de anticuerpos que se unen inmuno-específicamente al TNF-alfa incluyen, pero no se limitan a, D2E7 (Abbott Laboratories / Knoll Pharmaceuticals Co., Mt. Olive, N.J.); CDP571, que también se conoce como HUMICADE y CDP-870 (ambos de Celltech / Pharmacia, Slough, Reino Unido); infliximab y TN3-19.12 (Thorbecke et al. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. 89(16): 7375-9; Williams y col. (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. 91(7):2762-6). La presente descripción también abarca el uso de los anticuerpos que se unen inmuno-específicamente al TNF-alfa descrito en las siguientes patentes estadounidenses en las composiciones y métodos de la invención: patentes estadounidenses: 5.136.021; 5.147.638; 5.223.395; 5.231.024; 5.334.380; 5.360.716; 5.426.181; 5.436.154; 5.610.279; 5.644.034; 5.656.272; 5.658.746; 5.698.195; 5.736.138; 5.741.488; 5.808.029; 5.919.452; 5.958.412; 5.959.087; 5.968.741; 5.994.510; 6.036.978; 6.114.517; y 6.171.787; cada uno de los cuales se incorpora en este documento como referencia en su totalidad. Los ejemplos de receptores de TNF-alfa solubles incluyen, entre otros, sTNF-R1, etanercept y su homólogo de rata, inhibidores solubles de TNF-alfa derivados de TNF α 1, TNF α 2 (Kohn et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. 87 (21): 8331-5) y TNF-alfa Inh (Seckinger et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. 87(13): 5188-92); Kohn y col. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. 87(21) 8331-5).

En otra realización, se usa un receptor de citocina proinflamatorio soluble en las composiciones y métodos de la descripción. En una realización específica, un inhibidor de TNF-alfa usado en las composiciones y métodos de la descripción es etanercept o un fragmento, derivado o análogo del mismo. En otra realización, un anticuerpo que se une inmuno-específicamente a TNF-alfa que es un inhibidor de TNF-alfa se usa en las composiciones y métodos de la descripción. En una realización específica, un antagonista de TNF-alfa usado en las composiciones y métodos de la descripción es infliximab, un derivado, análogo o fragmento de unión a antígeno del mismo.

Otros antagonistas de TNF-alfa e IL-1 abarcados por la invención incluyen, entre otros, talidomida, macrólidos y cetólidos tales como, por ejemplo, tacrolimus (Rapamune), molécula antisentido 104838 (ISIS); IL-10 (Oswald et al. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. 89 (18): 8676-80), quinacrina (diclorohidrato de mepacrina), el producto murino TBP-1 (Serono [Yeda]), la vacuna CytoTAB, el péptido RDP-58, CDC-801, DPC-333, VX-745, AGIX-4207, ITF-2357, NPI-13021-31, SCIO-469, TACE targeter, CLX-120500, Thiazolopyrim, auranofin, TNFR-IgG (Ashkenazi et al. (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. 88 (23): 10535-9), tenidap y agentes anti-p38 MAPK.

Los inhibidores de citocinas proinflamatorias adecuados incluyen, por ejemplo, etanercept (ENBREL), sTNF-R1, onercept, D2E7 y REMICADE, anticuerpos específicamente reactivos con el receptor TNF-alfa y TNF-alfa, antagonistas de IL-1 que incluyen moléculas de IL-1 α como, por ejemplo, anakinra, KINERET y moléculas similares a IL-1 α tales como IL-1Hy1 e IL-1Hy2; Moléculas "trap" de IL-1 (como se describe en la patente de EE.UU. 5.844.099); anticuerpos IL-1; CDP 484, ACZ885 (anticuerpo monoclonal anti interleucina-1 β), Hu007 (IL-1 β Ab) - Fase II Artritis reumatólica (Lilly), AMG-108 (IL-1R Ab), receptor de IL-1 solubilizado, inhibidores de polipéptidos para el receptor de IL-1 α e IL-1 α ; y anticuerpos anti-IL-8 (por ejemplo, ABX-IL-8 (Abgenix)).

Los antagonistas de citocinas proinflamatorias adecuados adicionales incluyen macrólidos, tales como, por ejemplo, eritromicina, azitromicina (Zithromax, Zitromax), claritromicina (Biaxin), diritromicina (Dynabac), roxitromicina (Rulid, Surlid), macrólidos de desarrollo, tales como, por ejemplo, la carbomicina A, josamicina, kitasamicina, oleandomicina, espiramicina, troleandomicina, tilosina / tilocina (Tylan), acetato de midecamicina / midecamicina, cetólidos, como p. ej. telitromicina (Ketek), cetromicina, espiramicina, ansamicina, oleandomicina, carbomicina y tilocina, y macrólidos no antibióticos, por ejemplo, tacrolimus (Rapamune).

De acuerdo con los métodos de la presente descripción, las moléculas de ácido nucleico que codifican proteínas, polipéptidos o péptidos con actividad antagonista de citocinas proinflamatorias, o proteínas, polipéptidos o péptidos con actividad antagonista de las citocinas se pueden administrar a un sujeto con enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias bajas, incluida la EPOC (p. ej., mediante la cual se previene, maneja, trata o mejora el trastorno al reducir o inhibir la producción de NO y la expresión de iNOS, IL-8, IL-6, IL-1 y / o TNF). Además, las moléculas de ácido nucleico que codifican derivados, análogos, fragmentos o variantes de proteínas, polipéptidos o péptidos con actividad antagonista de citocinas, o derivados, análogos, fragmentos o variantes de proteínas, polipéptidos o péptidos con actividad antagonista de citocinas pueden administrarse a un sujeto que necesitan tratamiento de acuerdo con los métodos de la descripción. Preferiblemente, dichos derivados, análogos, variantes y fragmentos retienen la actividad antagonista de citoquinas de la proteína, polipéptido o péptido de tipo salvaje de longitud completa.

En otra realización, los agentes que están disponibles comercialmente y se sabe que funcionan como antagonistas de citocinas se usan en las composiciones y métodos de la descripción. La actividad antagonista de citocinas

proinflamatorias de un agente puede determinarse in vitro y / o in vivo mediante cualquier técnica bien conocida por un experto en la materia. Sin embargo, las proteínas, polipéptidos o péptidos que se pueden usar como inhibidores de citocinas proinflamatorias se pueden producir mediante cualquier técnica bien conocida en la técnica o descrita en la presente. Las proteínas, polipéptidos o péptidos con actividad antagonista de citocinas pueden modificarse para aumentar la vida media in vivo de tales proteínas, polipéptidos, o péptidos que utilizan técnicas bien conocidas en la técnica.

Los antagonistas de citoquinas y sus dosis, rutas de administración y uso recomendado son conocidos en la técnica y se han descrito en la bibliografía como la guía Physician's Desk Reference (60ª ed., 2006). Como se describe en la solicitud de Pub de EE. UU. 20030143603 el anticuerpo quimérico cA2 consiste en la región variable de unión al antígeno del anticuerpo anti-TNF alfa IgG1 de ratón neutralizante de alta afinidad, designado A2, y las regiones constantes de una inmunoglobulina kappa de IgG1 humana. La región Fc de IgG1 humana mejora la función efectora de anticuerpos alogénicos, aumenta la vida media en suero circulante y disminuye la inmunogenicidad del anticuerpo. La avidéz y la especificidad del epítipo del anticuerpo quimérico cA2 se deriva de la región variable del anticuerpo murino A2. En una realización particular, una fuente preferida de ácidos nucleicos que codifican la región variable del anticuerpo murino A2 es la línea celular de hibridoma A2. Todos los cuales se incorporan en su totalidad en este documento.

En una realización, de acuerdo con los esfuerzos para optimizar la actividad de la mucosa de un anticuerpo neutralizante, se prefiere un fragmento Fab para la dosificación tópica. El uso de un fragmento Fab minimiza la transferencia epitelial (o captación sistémica) que depende en gran medida de la región Fc de IgG1 y minimiza el reclutamiento de células inflamatorias y la activación del complemento. Además, también se pueden producir anticuerpos monoclonales IgM e IgA que son mejor tolerados como reactivos tópicos con funciones efectoras mínimas y minimizando la inmunogenicidad y maximizando la vida media en los tejidos.

En una realización, los inhibidores de citocinas proinflamatorias son anticuerpos que tienen una alta especificidad y afinidad por TNF, IL-6, IL-8 o IL-1. Los métodos preferidos para determinar la especificidad y afinidad de anticuerpos monoclonales por inhibición competitiva se pueden encontrar en Harlow, et al., antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1988; Colligan et al., eds., Current Protocols in Immunology, Greene Publishing Assoc. and Wiley Interscience, New York, (1992-2000); Kozbor et al., (1983) Immunol. Today, 4:72-79 ; Ausubel et al., eds. Current Protocols in Molecular Biology, Wiley Interscience, New York (1987-2000); and Muller, Meth. Enzymol., 92:589-601 (1983), que se incorporan en este documento como referencia en su totalidad.

Se describen numerosos ejemplos adicionales en la técnica de inhibidores de citocinas proinflamatorias monoclonales que incluyen anticuerpos TNF que se pueden usar en la presente descripción, que incluyen pero no se limitan a la Patente de Estados Unidos 5.231.024; Moller y col. (1990) Cytokine 2 (3): 162-169; documentos WO 91/02078; EP 0218868; EP 0288088; Liang et al. (1986) Biochem. Biophys Res. Com. 137:847-854; Meager y col. (1987) Hybridoma 6: 305-311; Fendly y col. (1987) Hybridoma 6: 359-369; Bringman y col. (1987) Hybridoma 6: 489-507 (1987); e Hirai et al. (1987) J. Immunol. Meth. 96:57-62; Liang y col. (1986) Biochem. Biophys Res. Comm. 137:847-854; Meager y col. (1987) Hybridoma 6: 305-311; Fendly y col. (1987) Hybridoma 6: 359-369; Bringman, et al. (1987) Hybridoma 6: 489-507 (1987); Hirai y col. (1987) J. Immunol. Meth. 96:57-62 (1987); Moller y col. (1990) Cytokine 2: 162-169, todos los cuales se incorporan en su totalidad en este documento por referencia.

Una realización preferida de la presente descripción es el uso de moléculas receptoras de citocinas proinflamatorias, incluidas las que se unen a las citocinas proinflamatorias con alta afinidad y baja inmunogenicidad (ver Schall et al. (1990) Cell 61 (2): 361-70; Loetscher et al. (1990) Cell 61(2): 351-9; y el documento WO 92/07076), cuyas referencias se incorporan completamente en este documento como referencia. Los receptores de la superficie celular de 55 kDa (p55 TNF-R) y 75 kDa (p75 TNF-R) TNF son particularmente útiles en la presente descripción. También son útiles en la presente descripción las formas truncadas de estos receptores, que comprenden los dominios extracelulares (ECD) de los receptores o porciones funcionales de los mismos (Corcoran et al. (1994) EUR. J. Biochem 223 (3): 831-40). Se han detectado formas truncadas de los receptores de TNF, que comprenden el ECD, en orina y suero como proteínas de unión inhibitoras de TNF alfa de 30 kDa y 40 kDa (Engelmann et al. (1990) J. Biol. Chem 265(3):1531-6). En otra realización más preferida, las moléculas receptoras de TNF que pueden usarse en la descripción se caracterizan por su capacidad para tratar sujetos durante períodos prolongados con alivio de síntomas bueno a excelente y baja toxicidad. La baja inmunogenicidad y / o la alta afinidad, así como otras propiedades indefinidas, pueden contribuir a los resultados terapéuticos logrados mediante el tratamiento con el inhibidor proinflamatorio de citocinas (por ejemplo, un inhibidor de TNF-alfa, un inhibidor de IL-1, un inhibidor de IL-6 o un inhibidor de IL-8).

En una realización de las citocinas proinflamatorias, el inhibidor es un ácido nucleico antisentido para IL-1, IL-6, IL-8, TNF o TNF-alfa. En otra realización, el inhibidor de citocinas proinflamatorio es un anticuerpo humanizado, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo policlonal o un fragmento de anticuerpo que se une a IL-1, IL-6, IL-8 o TNF-alfa. En una realización alternativa, el inhibidor de citocinas proinflamatorias es una molécula similar a un antagonista del receptor de IL-1, tal como, por ejemplo, IL-Hy1, IL-1Hy2 o IL-1 TRAP. El inhibidor proinflamatorio de citocinas puede ser una proteína de receptor de citocina soluble tal como, por ejemplo, una

proteína de receptor de TNF soluble, una proteína de receptor de TNF-alfa soluble o una proteína de receptor de IL-1 soluble.

Las moléculas multiméricas del receptor proinflamatorio y las moléculas de fusión del inmunorreceptor de citocina proinflamatoria, y sus derivados y fragmentos o porciones de las mismas, son ejemplos adicionales de moléculas que son útiles en los métodos y composiciones de la presente descripción. Las moléculas multiméricas del receptor de citocina proinflamatorio útiles en la presente descripción comprenden todas o una o más porciones funcionales de la ECD de dos o más receptores de citocina unidos a través de uno o más enlazadores de polipéptidos u otros enlazadores no peptídicos. Se han descrito ejemplos de moléculas multiméricas y métodos para su producción en la solicitud. Pub de EE. UU. 20040009149, cuyo contenido se incorpora en este documento como referencia en su totalidad.

Una realización preferida de la presente descripción es el uso de moléculas de fusión inmunorreceptoras de TNF útiles en los métodos y composiciones. Estas moléculas de fusión comprenden al menos una porción de una o más moléculas de inmunoglobulina y todas o una porción funcional de uno o más receptores de TNF. Las moléculas de fusión de inmunorreceptores pueden ensamblarse como monómeros, o hetero u homo multímeros. Las moléculas de fusión inmunorreceptoras también pueden ser monovalentes o multivalentes. Un ejemplo de dicha molécula de fusión inmunorreceptora de TNF es la proteína de fusión de receptor de TNF / IgG. Las moléculas de fusión de inmunorreceptores de TNF y los métodos para su producción se han descrito en la técnica (Lesslauer et al. (1991) Eur. J. Immunol. 21(11): 2883-6; Ashkenazi y col. (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. 88(23): 10535-9; Peppel y col. (1991) J. Exp. Med. 174(6): 1483-9; Kolls y col. (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. 91(1): 215-9; Butler y col. (1994). Cytokine 6 (6): 616-23; Baker y col. (1994) Eur. J. Immunol. 24(9): 2040-8; Patente de los Estados Unidos 5.447.851, cada una de las cuales se incorpora por completo en este documento como referencia). Los métodos para producir moléculas de fusión inmunorreceptoras también se pueden encontrar en las patentes estadounidenses 5.116.964 y 5.225.538; y Capon et al. (1989) Nature 337: 525-531.

Los equivalentes funcionales de las moléculas del receptor de IL-8, IL-6, IL-1 y TNF también incluyen moléculas del receptor de citocina modificadas que se parecen funcionalmente a las moléculas del receptor de citocina que pueden usarse en la presente descripción (por ejemplo, unen la citocina con alta afinidad y poseen baja inmunogenicidad). Un ejemplo no limitativo incluye un equivalente funcional de la molécula del receptor de TNF que puede contener un codón silencioso, o una o más sustituciones, deleciones o adiciones conservadoras de aminoácidos (por ejemplo, la sustitución de un aminoácido ácido por otro aminoácido ácido; o la sustitución de un codón codificador del mismo o de diferente aminoácido hidrófobo para otro codón que codifica un aminoácido hidrófobo). Ver Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Assoc. y Wiley-Interscience, Nueva York (1987-2000).

La presente descripción se dirige además en diferentes aspectos a la composición en la que las soluciones están compuestas por un inhibidor de citocinas proinflamatorias y cantidades de un catión divalente y al uso de estas soluciones para el tratamiento de trastornos inflamatorios de las vías respiratorias bajas, incluida la EPOC, donde la actividad biológica del inhibidor proinflamatorio de citocinas puede explotarse de una manera novedosa. La presente descripción también se dirige a métodos para el uso de tales soluciones en la preparación de formulaciones adicionales que comprenden un inhibidor de citocinas proinflamatorias, tales como someter dichas soluciones a temperaturas elevadas, por ejemplo, en técnicas de secado por pulverización para producir formulaciones farmacéuticamente aceptables de un inhibidor proinflamatorio de citocinas en forma de polvo, suspensión o solución que contiene inhibidores de la citocina proinflamatorios respirables que son terapéuticamente eficaces cuando se administran en las vías respiratorias bajas de un individuo. Además, las soluciones ácidas que inhiben la desamidación del inhibidor proinflamatorio de citocinas se vuelven estables a la precipitación cuando se almacenan a temperaturas a temperatura ambiente o aproximadamente.

La presente descripción se dirige además a todas las realizaciones asociadas de la misma relacionadas con la preparación y el uso de una composición compuesta por soluciones líquidas del inhibidor de citocinas proinflamatorias, donde el inhibidor de la citocina proinflamatoria está esencialmente en forma monomérica.

La fuente del catión divalente puede ser prácticamente cualquier sal de calcio suministrada directamente o formada in situ a partir de una fuente farmacéuticamente aceptable adecuada. Los ejemplos no limitantes de cationes divalentes alternativos también pueden incluir calcio, magnesio, zinc y similares. El componente de catión divalente de la presente composición líquida está generalmente a una concentración de aproximadamente 0,01 mM a aproximadamente 1 M, y más preferiblemente, de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 50 mM.

Los tensioactivos también se pueden usar para evitar la agregación y / o precipitación soluble e insoluble de las proteínas incluidas en la composición. Los tensioactivos adecuados incluyen, pero sin limitación, trioleato de sorbitán, lecitina de soja y ácido oleico. En ciertos casos, se prefieren los aerosoles en solución usando solventes como el etanol. Por lo tanto, al menos una formulación de inhibidor proinflamatorio de citocinas también puede incluir un tensioactivo que puede reducir o prevenir la agregación del inhibidor inducida por la superficie causada por la atomización de la solución en la formación de un aerosol. Se pueden emplear diversos tensioactivos convencionales, tales como ésteres y alcoholes de ácidos grasos de polioxietileno y ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitol. Las cantidades generalmente variarán entre 0,001 y 4% en peso de la formulación. Los tensioactivos especialmente preferidos para los fines de esta descripción son mono-oleato de polioxietilensorbitán,

polisorbato 80, polisorbato 20. Agentes adicionales conocidos en la técnica también pueden incluirse en la composición.

Una realización preferida de la composición farmacéutica comprende un segundo agente activo seleccionado de un grupo que consiste en una amilorida, un antibiótico, un antihistamínico, un anticolinérgico, un agente antiinflamatorio, un mucolítico y un esteroide.

La composición también puede incluir agentes adicionales tales como, por ejemplo, un excipiente, un tampón, un agente de isotonicidad, un conservante, un tensioactivo y un catión divalente, preferiblemente, zinc. La composición también puede incluir un excipiente, o un agente para la estabilización de al menos una proteína de composición de anticuerpo inhibidor de citocina proinflamatoria, tal como, por ejemplo, un tampón, un agente reductor, una proteína a granel, aminoácidos (como por ejemplo, glicina o prolina) o un carbohidrato. Las proteínas a granel útiles en la formulación de al menos una proteína de composición inhibidora de la citocina proinflamatoria incluyen la albúmina. Los carbohidratos típicos útiles en la formulación de al menos un inhibidor proinflamatorio de citocinas incluyen, entre otros, sacarosa, manitol, lactosa, trehalosa o glucosa.

La composición de la presente memoria puede contener otros componentes, tales como agentes activos y agentes inactivos tales como excipientes, con el único requisito de que dichos otros componentes sean farmacéuticamente aceptables y no interfieran con el efecto del inhibidor proinflamatorio de citocinas, el catión divalente u otros ingredientes activos e inactivos.

Una composición líquida en el presente documento se puede usar como tal con un dispositivo de administración, o se pueden usar para la preparación de formulaciones farmacéuticamente aceptables que comprenden un inhibidor de citocinas proinflamatorio que se preparan por ejemplo por el método de secado por pulverización. Los métodos de liofilización de proteínas para la administración farmacéutica de Maa et al. (2001) Curr. Pharm Biotechnol. 1 (3): 283-302, se incorporan en este documento. En otra realización de la presente descripción, las soluciones líquidas de la presente descripción se secan por congelación por pulverización y el producto secado por pulverización se recoge como un polvo que contiene un inhibidor de citocinas proinflamatorio dispersable que es terapéuticamente efectivo cuando se administra en las vías respiratorias bajas de un individuo.

La composición se administra preferiblemente al mamífero en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los portadores adecuados y sus formulaciones se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, 2005, Mack Publishing Co. Típicamente, se usa una cantidad apropiada de una sal farmacéuticamente aceptable en la formulación para hacer que la formulación sea isotónica. Los ejemplos del vehículo farmacéuticamente aceptable incluyen líquidos como solución salina, solución de Ringer y solución de dextrosa. El pH de la solución es preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 8, y más preferiblemente de aproximadamente 7 a aproximadamente 7,5. La formulación también puede comprender un polvo liofilizado. Otros vehículos incluyen preparaciones de liberación sostenida, tales como matrices semipermeables, de polímeros hidrófobos sólidos, cuyas matrices están en forma de artículos conformados, por ejemplo, películas, liposomas o micropartículas. Será evidente para los expertos en la materia que ciertos vehículos pueden ser más preferibles dependiendo, por ejemplo, de la ruta de administración y la concentración del inhibidor proinflamatorio de citocinas administrado.

Las dosis efectivas y los programas para administrar la composición pueden determinarse empíricamente, y hacer tales determinaciones según la experiencia de la técnica. Los expertos en la materia comprenderán que la dosis de cualquier composición que deba administrarse variará dependiendo, por ejemplo, del mamífero que reciba la composición, la vía de administración, la composición particular utilizada, incluida la administración conjunta de otros fármacos y otros fármacos que se administren al mamífero. Una dosis diaria típica de la composición utilizada sola puede variar de aproximadamente (por ejemplo, 0,25 mg hasta 5,0 mg por inhalación oral o nasal, o de 0,125 mg a 2,5 mg por inhalación oral o nasal), sin embargo, dependiendo de los síntomas y el peso corporal, dosis más altas o más bajas pueden ser apropiadas.

Alternativamente, la dosis administrada puede variar dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular, y su modo y vía de administración; edad y salud del receptor; naturaleza y extensión de los síntomas, tipo de tratamiento concurrente, frecuencia del tratamiento y el efecto deseado.

Como ejemplo, el tratamiento de mamíferos se puede proporcionar como una dosis única o periódica de al menos un anticuerpo de la presente descripción de 0,01 a 100 mg, tal como 0,025, 0,05, 0,075, 0,1, 0,125, 0,25; 0,50, 0,75, 1,0, 1,125, 1,25, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90 o 100 mg, por día, en al menos uno de los días 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 o 40, o de forma alternativa o adicional, al menos uno de la semana 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51 o 52, o de manera alternativa o adicional, al menos uno de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 años, o cualquier combinación de los mismos, utilizando dosis únicas, infusión o dosis repetidas.

Además, se apreciará que los expertos en la materia pueden determinar una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición particular con la debida consideración de los factores pertinentes al sujeto.

En una realización, también se puede administrar un inhibidor proinflamatorio de citocinas junto con otros agentes activos o farmacológicos utilizados para tratar las afecciones enumeradas anteriormente, tales como UTP, amilorida, antibióticos, antihistamínicos, anticolinérgicos, agentes antiinflamatorios y mucolíticos (por ejemplo, n-acetil-cisteína). También puede ser útil administrar el inhibidor proinflamatorio de citoquinas junto con otras proteínas terapéuticas humanas, que incluyen, entre otras, inhibidores de serina y otras proteasas, interferón gamma, encefalinasa, nucleasas, factores estimulantes de colonias, albúmina y anticuerpos. Todavía se pueden usar otros compuestos en una composición particular tal como un tensioactivo y conservante. El inhibidor proinflamatorio de citocinas se puede administrar de forma secuencial o concurrente con uno o más agentes farmacológicos. Las cantidades de inhibidor de citocinas proinflamatorias y agente farmacológico dependen, por ejemplo, de qué tipo de fármacos se usen, el tipo de trastorno inflamatorio de las vías respiratorias bajas que se esté tratando y la programación y las vías de administración. Después de la administración del inhibidor proinflamatorio de citocinas al mamífero, la condición fisiológica del mamífero se puede controlar de varias maneras bien conocidas por los expertos en la materia.

La presente descripción proporciona además composiciones para el tratamiento, la profilaxis y la mejora de un trastorno en un sujeto. En una realización, una composición comprende uno, dos, tres, cuatro o más compuestos de la descripción, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En otra realización, una composición comprende compuestos de la descripción en forma de una solución que puede contener uno o más compuestos estabilizadores y / o un conservante (s). En otra realización de la invención; se incluyen composiciones de fármacos a granel (que pueden ser no estériles) útiles en la fabricación de composiciones farmacéuticas y en la preparación de formas de dosificación unitarias.

En otra realización, la composición utilizada para tratar trastornos de las vías respiratorias bajas puede comprender un inhibidor proinflamatorio de citocinas y otros compuestos que incluyen, pero no se limitan a, un compuesto mucoregulador, un corticosteroide, un tensioactivo, un compuesto anticolinérgico, un broncodilatador, una nucleasa, un antibiótico, un agente antiviral y un agente antiangiogénico.

Las sales preferidas incluyen, pero no se limitan a, sales de calcio, magnesio, zinc, sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacárate, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metileno bis (2-hidroxi-3-naftoato)). Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula tal como un ion acetato, un ion succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que estabilice la carga en el compuesto original. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en los que múltiples átomos cargados son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. Por lo tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y / o uno o más contraiones.

En una realización, la composición es una composición farmacéutica de formas de dosificación de unidad única o unidad múltiple. Las composiciones farmacéuticas de formas de dosificación de unidad única o unidad múltiple de la descripción comprenden una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva de una o más composiciones (por ejemplo, un compuesto de la descripción u otro agente profiláctico o terapéutico), típicamente, uno o más vehículos, excipientes, agentes estabilizantes y / o conservantes. Preferiblemente, los vehículos, portadores, excipientes, agentes estabilizantes y conservantes son farmacéuticamente aceptables.

Esta invención abarca además composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación. Las composiciones farmacéuticas anhidras y las formas de dosificación de la descripción pueden prepararse usando ingredientes anhidros o que contienen poca humedad y condiciones de baja humedad o baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación que comprenden lactosa y al menos un ingrediente activo que comprende una amina primaria o secundaria son preferiblemente anhidras si se espera un contacto sustancial con la humedad durante la fabricación, el envasado y / o el almacenamiento. Se debe preparar y almacenar una composición farmacéutica anhidra de modo que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan preferiblemente usando materiales conocidos para evitar la exposición al agua de modo que puedan incluirse en kits de formulario adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, entre otros, láminas selladas herméticamente, plásticos, envases de dosis unitarias (por ejemplo, viales), envases de blíster y envases de tiras.

Los vehículos adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica de la farmacia, y ejemplos no limitativos de vehículos adecuados incluyen glucosa, sacarosa, almidón, lactosa, gelatina, arroz, gel de sílice, glicerol, talco, cloruro de sodio, leche descremada en polvo, propilenglicol, agua, estearato de sodio, etanol y sustancias similares bien conocidas en la técnica. Las soluciones salinas y las soluciones acuosas de dextrosa y glicerol también pueden emplearse como vehículos líquidos. Si un vehículo particular es adecuado para su incorporación en una composición farmacéutica o forma de dosificación depende de una variedad de factores bien conocidos en la técnica que incluyen, pero no se limitan a, la forma en que la forma de dosificación se administrará a un paciente y los ingredientes activos específicos en la forma de dosificación. Los vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos

estériles, como agua y aceites, incluidos los de petróleo, origen animal, vegetal o sintético, como el aceite de maní, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares.

La descripción abarca además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad por la cual un ingrediente activo se desintegrará o la composición cambiará de forma. Los denominados "estabilizadores" o "conservantes" pueden incluir, entre otros, aminoácidos, antioxidantes, tampones de pH o tampones de sal. Ejemplos no limitantes de antioxidantes incluyen hidroxianisol butilado (BHA), ácido ascórbico y derivados del mismo, tocoferol y derivados del mismo, hidroxianisol butilado y cisteína. Ejemplos no limitantes de conservantes incluyen parabenos, tales como p-hidroxibenzoato metilo o propilo y cloruro de benzalconio. Ejemplos adicionales no limitantes de aminoácidos incluyen glicina o prolina.

Una composición farmacéutica de la descripción está formulada para ser compatible con su ruta de administración prevista. Los ejemplos de rutas de administración dentro de las vías respiratorias bajas incluyen, pero no se limitan a, inhalación oral o nasal (por ejemplo, inhalación de partículas suficientemente pequeñas que se depositan expresamente dentro de las vías respiratorias bajas). En diversas realizaciones, las composiciones farmacéuticas o las formas de dosificación unitarias individuales son estériles y están en la forma adecuada para su administración a un sujeto, preferiblemente un sujeto animal, más preferiblemente un sujeto mamífero y lo más preferiblemente un sujeto humano.

La composición, forma y tipo de formas de dosificación de la descripción típicamente variarán dependiendo de su uso. Ejemplos no limitantes de formas de dosificación incluyen polvos; soluciones; aerosoles (por ejemplo, aerosoles, atomizadores de dosis medidas o no medidas, inhaladores orales o nasales, incluidos los inhaladores de dosis medidas (MDI)); formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración de la mucosa a un paciente, incluidas suspensiones (p. ej., suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones y sólidos estériles (p. ej., sólidos cristalinos o amorfos) que también se pueden reconstituir para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración de vías respiratorias bajas. Las formulaciones en forma de polvos o granulados pueden prepararse usando los ingredientes mencionados anteriormente en una forma convencional usando, por ejemplo, un mezclador, un aparato de lecho fluido o un equipo de secado por pulverización.

En general, una forma de dosificación utilizada en el tratamiento agudo de un trastorno puede contener mayores cantidades de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosificación utilizada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. Además, la forma de dosificación profiláctica y terapéuticamente efectiva puede variar entre los diferentes tipos de trastornos. Por ejemplo, una forma de dosificación terapéuticamente efectiva puede contener un compuesto que tenga una acción antibacteriana apropiada cuando se intenta tratar un trastorno de la vía aérea inferior asociado con una infección bacteriana. Estas y otras formas en las que las formas de dosificación específicas abarcadas por esta descripción variarán entre sí serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia. Ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 2005, Mack Publishing Co.; Remington: The Science and Practice of Pharmacy por Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins; Vigésima edición (2003); Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems by Howard C. Ansel et al., Lippincott Williams & Wilkins; 7th edition (October 1, 1999); and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, editado por Swarbrick, J. y J. C. Boylan, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1988, que se incorporan en este documento como referencia en su totalidad.

La descripción también proporciona que una composición farmacéutica puede envasarse en un recipiente sellado herméticamente tal como una ampolla o una bolsita que indique la cantidad. En una realización, la composición farmacéutica se puede suministrar como un polvo liofilizado esterilizado en seco en un dispositivo de administración adecuado para la administración a las vías respiratorias bajas de un paciente. Las composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, presentarse en un paquete o dispositivo dispensador que pueda contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen el ingrediente activo. El paquete puede comprender, por ejemplo, una lámina de metal o plástico, como un paquete de blíster. El paquete o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones de administración.

La presente descripción también enseña la estabilización (prevención o minimización de la agregación y / o precipitación soluble o insoluble inducida térmica o mecánicamente de una proteína inhibidora) de soluciones líquidas que contienen un inhibidor de citocinas proinflamatorio a pH neutro o inferior al pH neutro mediante el uso de aminoácidos que incluyen prolina o glicina, con o sin cationes divalentes que den como resultado soluciones transparentes o casi transparentes que sean estables a temperatura ambiente o preferidas para la administración farmacéutica.

En una realización, uno o más compuestos de la descripción o una composición de la descripción se pueden agregar a un medicamento de venta libre y sin receta. Los ejemplos de tales medicamentos incluyen, entre otros, analgésicos, acetaminofén, agentes antiinflamatorios no esteroideos, salicilato, antibióticos, antihistamínicos, antipiréticos, descongestionantes, expectorantes, esteroides, zinc y productos para el cuidado de heridas.

Los agentes terapéuticos o profilácticos incluyen, pero no están limitados a, extractos de plantas, moléculas pequeñas, fármacos sintéticos, péptidos, polipéptidos, proteínas, ácidos nucleicos (por ejemplo, nucleótidos de ADN y ARN que incluyen, pero no están limitados a, secuencias de nucleótidos antisentido, ARNi, sRNAi, triples hélices y secuencias de nucleótidos que codifican proteínas, polipéptidos o péptidos biológicamente activos), anticuerpos, moléculas inorgánicas sintéticas o naturales, agentes miméticos y moléculas orgánicas naturales o sintéticas. En una realización específica, una composición comprende uno, dos, tres, cuatro o más compuestos de la descripción, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, y uno, dos, tres, cuatro o más agentes inmunomoduladores. En otra realización, una composición comprende uno, dos, tres, cuatro o más compuestos de la descripción, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, y uno, dos, tres, cuatro o más agentes antiangiogénicos. En otra realización más, una composición comprende uno, dos, tres, cuatro o más compuestos de la descripción, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, y uno, dos, tres, cuatro o más agentes antiinflamatorios. En otra realización, una composición comprende uno, dos, tres, cuatro o más compuestos de la descripción, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno, dos, tres, cuatro o más agentes anticancerígenos. En otra realización, una composición comprende uno, dos, tres, cuatro o más compuestos de la descripción, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, y uno, dos, tres, cuatro o más agentes antivirales. En otra realización, una composición comprende uno, dos, tres, cuatro o más compuestos de la descripción, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno, dos, tres, cuatro o más de uno o más antibióticos. En otra realización, una composición que comprende uno, dos, tres, cuatro o más compuestos de la descripción, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, o uno o más productos naturales, fitoquímicos o extractos botánicos. En otra realización más, una composición comprende uno, dos, tres, cuatro o más compuestos de la descripción, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, y cualquier combinación de uno, dos, tres o más de cada uno de los siguientes agentes profilácticos o terapéuticos: un agente inmunomodulador, un agente antiangiogénico, un extracto botánico, un agente inmunomodulador, un agente antiinflamatorio, un agente antiviral o un agente antibacteriano (por ejemplo, un antibiótico).

Cualquier agente que contribuya a la prevención, manejo, tratamiento o mejora de un trastorno (p. ej., trastornos inflamatorios de las vías respiratorias bajas, incluida la EPOC) o uno o más de sus síntomas pueden usarse en combinación con un compuesto de la descripción de acuerdo con la descripción descrita en este documento. Ver, por ejemplo, Gilman et al., Goodman y Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Décima Ed., McGraw-Hill, Nueva York, 2001; El Manual Merck de Diagnóstico y Terapia, Berkow, M.D. et al. (eds.), 17ª Ed., Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, Rahway, N.J., 1999; Cecil Textbook of Medicine, 20th Ed., Bennett and Plum (eds.), W.B. Saunders, Filadelfia, 1996 para obtener información sobre los agentes profilácticos o terapéuticos que se han utilizado o se están utilizando actualmente para prevenir, tratar, controlar o mejorar trastornos progresivos o trastornos inflamatorios o uno o más síntomas de los mismos. Ejemplos no limitantes de tales agentes incluyen agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides (p. ej., prednisona e hidrocortisona), glucocorticoides, esteroides, medicamentos antiinflamatorios no esteroidales (p. ej., aspirina, ibuprofeno, diclofenaco, inhibidores de COX-1 y / o COX-2), agonistas beta, agentes anticolinérgicos, mucorreguladores (p. ej., ácido niflumico, talniflumato, MSI-2216) y metilxantinas), agentes inmunomoduladores, sulfasalazina, penicilamina, agentes antiangiogénicos (p. ej., angiostatina), antifibróticos, opioides (p. ej., morfina, heroína, hidromorfona, hidrocodona, oximorfona, oxicodona, metopon, apomorfina, normorfina, etorfina, buprenorfina, meperidina, lopermida, anileridina, etoheptazina, piminidina, betaprodina, difenoxilato, fentanilo, sufentanilo, alfentanilo, remifentanilo, levorfanol, dextrometorfano, fenazocina, pentazocina, ciclazocina, metadona, isometadona y propoxifeno), factores de estimulación de colonias hematopoyéticas (por ejemplo, filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim, molgramostim y epoetina alfa), antihistamínicos, agentes antivirales y antibióticos (por ejemplo, dactinomicina (anteriormente actinomicina), bleomicina, eritomicina, penicilina, mitramicina y antramizina (AMC)).

Las realizaciones adicionales de la presente descripción incluyen métodos de preparación de soluciones líquidas de inhibidores de citocinas proinflamatorias que están protegidos de la agregación inducida térmicamente del componente inhibidor de una composición. Chan y col. (1996) Pharm Res. 13 (5): 756-61, enseña métodos de preparación de soluciones de DNasa para minimizar la agregación térmica y el uso de calcio para estabilizar soluciones líquidas de DNasa, y soluciones que tienen un pH neutro o inferior al neutro, todas las cuales se incorporan en su totalidad en este documento. Sorprendentemente, métodos similares de preparación son relevantes para los inhibidores de citocinas proinflamatorias genéticamente distintos. Además, la presente descripción se refiere generalmente a la preparación de soluciones líquidas de inhibidores de citocinas proinflamatorias con o sin calcio u otros cationes divalentes que se mantienen estables a un pH menor que neutro. Los métodos de preparación y su uso clínico en el tratamiento de trastornos de las vías respiratorias bajas susceptibles a la actividad biológica de un inhibidor proinflamatorio de citocinas, también se discuten con más detalle infra.

La presente descripción también enseña la estabilización (prevención o minimización de la agregación y / o precipitación soluble o insoluble inducida térmica o mecánicamente de una proteína inhibidora) de soluciones líquidas que contienen un inhibidor de citocinas proinflamatorio a pH neutro o inferior al pH neutro mediante el uso de amino ácidos que incluyan prolina y glicina, con o sin cationes divalentes que den como resultado soluciones transparentes o casi transparentes que sean estables a temperatura ambiente o preferidas para la administración farmacéutica.

La presente descripción también incorpora el uso de cationes divalentes como un método para minimizar o inhibir la desamidación del inhibidor de citocinas proinflamatorias de pH neutro o ácido de menos de neutro, de modo que la desamidación sea disuadida o inhibida.

Agentes antiangiogénicos

- 5 Pueden usarse agentes antiangiogénicos en las composiciones y métodos de la descripción. Ejemplos no limitantes de agentes antiangiogénicos incluyen proteínas, polipéptidos, péptidos, proteínas de fusión, anticuerpos (p. ej., humano, humanizado, quimérico, monoclonal, policlonal, Fvs, ScFvs, fragmentos Fab, fragmentos F (ab) 2 y fragmentos de unión a antígeno de los mismos) como los anticuerpos que se unen inmunoespecíficamente a TNF-alfa, moléculas de ácido nucleico (p. ej., moléculas antisentido o triple hélice), moléculas orgánicas, moléculas inorgánicas y moléculas pequeñas que reducen o inhiben la angiogénesis. En particular, los ejemplos de agentes antiangiogénicos incluyen, entre otros, escualamina, endostatina, angiostatina, apomigren, antitrombina III antiangiogénica, los fragmentos proteolíticos N-terminal de 29 kDa y 40 kDa C-terminal de fibronectina, un antagonista del receptor uPA, el fragmento proteolítico de 16 kDa de prolactina, el fragmento proteolítico de 7,8 kDa del factor plaquetario-4, el fragmento antiangiogénico de 24 aminoácidos del factor plaquetario 4, el factor antiangiogénico designado 13,40, el fragmento antiangiogénico de péptido de 22 aminoácidos de trombospondina I, el fragmento de péptido de 20 aminoácidos antiangiogénico de péptidos que contienen SPARC, RGD y NGR, los péptidos antiangiogénicos pequeños de laminina, fibronectina, procolágeno y EGF, anticuerpos anti-integrina alfa V beta 3, antagonistas del factor de crecimiento de fibroblastos ácidos (aFGF), antagonistas del factor de crecimiento de fibroblastos básicos (bFGF), antagonistas del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (p. ej., anticuerpos anti-VEGF como avastina) y antagonistas del receptor de VEGF (VEGFR) (p. ej., anticuerpos anti-VEGFR).

- Los ejemplos de antagonistas de integrina alfa V beta 3 incluyen, entre otros, agentes proteicos tales como fragmentos de metaloproteinasas no catalíticas, péptidos RGD, péptidos miméticos, proteínas de fusión, desintegrinas o derivados o análogos de los mismos, y anticuerpos que se unen inmunoespecíficamente a integrina alfa V beta 3, moléculas de ácido nucleico, moléculas orgánicas y moléculas inorgánicas. Los ejemplos no limitantes de anticuerpos que se unen inmunoespecíficamente a la integrina alfa V beta 3 incluyen 11D2 (Searle). Ejemplos no limitantes de antagonistas de la molécula pequeña peptidométrica de la integrina alfa V beta 3 incluyen S836 (Searle) y S448 (Searle). Los ejemplos de desintegrinas incluyen, entre otros, Accutin. La descripción también abarca el uso de cualquiera de los antagonistas de integrina alfa V beta 3 en las composiciones y métodos de la descripción como se describe en las Patentes de los Estados Unidos 5.652.109; 5.652.110; 5.578.704; 5.149.780; 5.196.511; 5.204.445; 5.262.520; 5.306.620; 5.478.725; 5.498.694; 5.523.209; 5.578.704; 5.589.570; 5.652.109; 5.652.110; 5.693.612; 5.705.481; 5.753.230; 5.767.071; 5.770.565; 5.780.426; 5.817.457; 5.830.678; 5.849.692; 5.955.572; 5.985.278; 6.048.861; 6.090.944; 6.096.707; 6.130.231; 6.153.628; 6.160.099; y 6.171.588; y las publicaciones internacionales núms. WO 95/22543; WO 98/33919; WO 00/78815; WO 00/31248; WO 98/46264; WO 98/40488; y WO 02/070007, cada una de las cuales se incorpora en este documento como referencia en su totalidad.

- Se descubrió que la antitrombina escindida tiene una potente actividad antiangiogénica (O'Reilly et al. (1999) 285(5435):1926-8). Por consiguiente, en una realización, el agente antiangiogénico tiene la forma antiangiogénica de antitrombina. En otra realización de la descripción, un agente antiangiogénico es el fragmento proteolítico de fibronectina de 40 kDa y / o 29 kDa.

- 40 Las moléculas de ácido nucleico que codifican proteínas, polipéptidos o péptidos con actividad antiangiogénica, o proteínas, polipéptidos o péptidos con actividad antiangiogénica pueden administrarse a un sujeto con un trastorno (por ejemplo, un trastorno caracterizado o asociado con angiogénesis aberrante, un trastorno proliferativo, un trastorno inflamatorio o un trastorno prevenido, controlado, tratado o mejorado al inhibir la activación de NF-kappa B y la fosforilación de p44 / 42 MAPK, o al reducir o inhibir la producción de NO, IL-1 beta y la expresión de iNOS y la expresión del gen Cox-2) de acuerdo con los métodos de la descripción. Además, las moléculas de ácido nucleico que codifican derivados, análogos, fragmentos o variantes de proteínas, polipéptidos o péptidos con actividad antiangiogénica, o derivados, análogos, fragmentos o variantes de proteínas, polipéptidos o péptidos con actividad antiangiogénica pueden ser administrados a un sujeto con un trastorno (por ejemplo, un trastorno caracterizado o asociado con angiogénesis aberrante, un trastorno proliferativo, un trastorno inflamatorio o un trastorno prevenido, controlado, tratado o mejorado inhibiendo la activación de NF-kappa B y la fosforilación de p44 / 42 MAPK, o reduciendo o inhibiendo la producción de NO, IL-1 beta y la expresión de la expresión del gen iNOS y Cox-2) de acuerdo con los métodos de la descripción. Preferiblemente, dichos derivados, análogos, variantes y fragmentos retienen la actividad antiangiogénica de la proteína, polipéptido o péptido de tipo salvaje de longitud completa.

- Las proteínas, polipéptidos o péptidos que pueden usarse como agentes antiangiogénicos pueden producirse mediante cualquier técnica bien conocida en la técnica o descrita en el presente documento. Las proteínas, polipéptidos o péptidos con actividad antiangiogénica se pueden diseñar para aumentar la vida media in vivo de tales proteínas, polipéptidos o péptidos utilizando técnicas bien conocidas en la técnica o descritas en este documento. Preferiblemente, los agentes antiangiogénicos que están disponibles comercialmente se usan en las composiciones y métodos de la descripción. La actividad antiangiogénica de un agente puede determinarse in vitro y / o in vivo mediante cualquier técnica bien conocida por los expertos en la técnica o descrita en el presente documento.

Los agentes antiangiogénicos y sus dosis, vías de administración y uso recomendado son conocidos en la técnica y se han descrito en la bibliografía como la guía Physician Desk Reference (60ª ed., 2006).

Agentes antiinflamatorios

- 5 En una realización de la descripción, la composición comprende además un agente antiinflamatorio. Por lo tanto, la terapia antiinflamatoria (por ejemplo, un agente antiinflamatorio) puede usarse en las composiciones y métodos de la descripción. Los ejemplos no limitantes de agentes antiinflamatorios incluyen medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), medicamentos antiinflamatorios esteroideos, agonistas beta, agentes anticolinérgicos, antihistamínicos (p. ej., etanolaminas, etilendiaminas, piperazinas y fenotiazina) y metil-xantinas. Los ejemplos de NSAID incluyen, entre otros, aspirina, ibuprofeno, salicilatos, acetaminofeno, celecoxib, diclofenaco, etodolac, fenopropeno, indometacina, ketoralac, oxaprozina, nabumetona, sulindac, tolmentina, rofecoxib, naproxeno, ketoprofen y nabumetona. Tales AINE funcionan inhibiendo una enzima ciclooxigenasa (por ejemplo, COX-1 y / o COX-2). Los ejemplos de medicamentos antiinflamatorios esteroideos incluyen, entre otros, glucocorticoides, dexametasona, cortisona, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, triamcinolona, azulfidina y eicosanoides como prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos.
- 10 Los agentes antiinflamatorios y sus dosis, vías de administración y uso recomendado son conocidos en la técnica y se han descrito en la bibliografía como la guía Physician Desk Reference (60ª ed., 2006).

Antibióticos

- 20 La composición también puede comprender además un agente antibacteriano y / o antibióticos. Por lo tanto, los ejemplos adecuados de agentes antibacterianos o antibióticos incluyen, entre otros: antibióticos aminoglucósidos (p. ej., apramicina, arbekacina, bambemicinas, butirosina, dibekacina, neomicina, neomicina, undecilenato, netilmicina, paromomicina, ribostamicina, sisomicina y espectinomicina) y ampicinomicina antibióticos (p. ej., azidamfenicol, cloranfenicol, florfenicol y tiamphenicol), antibióticos ansamicina (p. ej., rifamida y rifampicina), carbacephems (p. ej., loracarbef), carbapenems (p. ej., biapenem e imipenem), cefalosporinas (p. ej., cefaclor, cefadroxilo, cefamandol, cefatrizina, cefazedona, cefozopran, cefpimizol, cefpiramida y cefpiroma), cefamicinas (p. ej., cefbuperazona, cefmetazol y cefminox), monobactams (p. ej., aztreonam, carumonam, y tigemonam), oxacefems (p. ej., flomoxef y moxalactam), penicilinas (p. ej., amdinocilina, amdinocilina pivoxil, amoxicilina, bacampicilina, ácido bencilpenicilínico, bencilpenicilina sódica, epicilina, fenbenicilina, floxacilina, penamicilina, hidruuro de penetamato, penicilina o-benetamina, penicilina O, penicilina V, penicilina V benzatina, penicilina V hidrabamina, penimepicilina, y fenchicilina potasio), lincosamidas (p. ej., clindamicina y lincomicina), macrólidos (p. ej., azitromicina, carbomicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina y eritromicina acistrato), amfomicin, bacitracin, capreomicin, colistin, enduracidin, enviomicin, tetraciclina (p. ej., apiciclina, clortetraciclina, clomociclina, y demeclociclina), 2,4-diaminopirimidinas (p. ej., brodimoprim), nitrofurans (p. ej., furaltadona, y cloruro de furazolum), quinolonas y sus análogos (p. ej., cinoxacin, ciprofloxacina, clinafloxacina, flumequina, y grepagloxacin), sulfonamidas (p. ej., acetil sulfametoxipirazina, benzilsulfamida, noprilsulfamida, fthalilsulfacetamida, sulfacrisoidina, y sulfacitina), sulfonas (p. ej., diatimosulfona, glucosulfona sódica, y solasulfona), cicloserina, mupirocina y tuberina.
- 35 Ejemplos no limitantes adicionales de agentes antibacterianos incluyen Acedapsona; Acetosulfona sódica; Alamecina; Alexidina; Aminocilina; Amdinocilina pivoxil; Amiciclina; Amifloxacina; Mesilato de amifloxacina; Amikacina; Sulfato de amikacina; Ácido aminosalicílico; Aminosalicilato de sodio; Amoxicilina; Anfomicina; Ampicilina; Ampicilina sódica; Apalcilina sódica; Apramicina; Aspartocina; Sulfato de astromicina; Avilamicina; Avoparcina; Azitromicina; Azlocilina; Azlocilina sódica; Clorhidrato de bacampicilina; Bacitracina; metileno disalicilato de bacitracina; bacitracina de Zinc; Bamermicinas; Benzolipas Calcio; Beritromicina; Sulfato de betamicina; Biapenem; Biniramicina; Clorhidrato de bifenamina; Bispiritona Magsulfex; Butikacina; Sulfato de butirosina; Sulfato de capreomicina; Carbadox; Carbenicilina disódica; Carbenicilina Indanil de Sodio; Carbenicilina Fenil Sodio; Carbenicilina Potasio; Carumonam Sodio; Cefaclor; Cefadroxilo; Cefamandol; Cefamandol nafato; Cefamandol sódico; Cefaparola; Cefatrizina; Cefazafur sódico; Cefazolina; Cefazolina sódica; Cefbuperazona; Cefdinir; Cefepima; Clorhidrato de cefepima; Cefetecol; Cefixima; Clorhidrato de cefmnenoxima; Cefmetazol; Cefmetazol sódico; Cefonicid Monosodio; Cefonicid sódico; Cefoperazona sódica; Ceforanida; Cefotaxima sódica; Cefotetan; Cefotetano disódico; Clorhidrato de cefotiam; Cefoxitina; Cefoxitina sódica; Cefpimizol; Cefpimizol sódico; Cefpiramida; Cefpiramida de sodio; Sulfato de cefpiroma; Cefpodoxima Proxetil; Cefprozil; Cefroxadina; Cefsulodina sódica; Ceftazidina; Ceftibuten; Ceftizoxima sódica; Cefuroxima; Cefuroxima Axetil; Cefuroxima Pivoxetilo; Cefuroxima de sodio; Cephacetrile de sodio; Cefalexina; Clorhidrato de cefalexina; Cefaloglicina; Cefaloridina; Cefalotina sódica; Cefapirina sódica; Cefradina; Clorhidrato de cetociclina; Cetofenicol; Cloranfenicol; Palmitato de cloranfenicol; Complejo de pantotenato de cloranfenicol; Succinato de cloranfenicol sódico; Fosfanilato de clorhexidina; Cloroxilenol; Bisulfato de clortetraciclina; Clorhidrato de clortetraciclina; Cinoxacin; Ciprofloxacina; Clorhidrato de ciprofloxacina; Cirolemicina; Claritromicina; Clorhidrato de clinafloxacina; Clindamicina; Clorhidrato de clindamicina; Clorhidrato de palmitato de clindamicina; Fosfato de clindamicina; Clofazimina; Cloxacilina benzatina; Cloxacilina sódica; Cloxyquin; Colistimetato de sodio; Sulfato de colistina; Cumermicina; Coumermycin Sodio; Ciclacilina; Cicloserina; Dalfopristina; Dapsona; Daptomicina; Demeclociclina; Clorhidrato de demeclociclina; Demeciclina; Denofungina; Diaveridina; Dicloxacilina; Dicloxacilina sódica; Sulfato de dihidrostreptomycin; Dipirritona; Diritromicina; Doxiciclina; Doxiciclina de calcio; Doxiciclina Fosfatex; Hiclato de doxiciclina; Droxacina de sodio; Enoxacin; Epicilina; Clorhidrato de epitetraciclina; Eritromicina; Acistrato de eritromicina; Estolato de

eritromicina; Eritromicina etilsuccinato; Glucetato de eritromicina; Lactobionato de eritromicina; Propionato de eritromicina; Estearato de eritromicina; Clorhidrato de etambutol; Etionamida; Fleroxacina; Floxacilina; Fludalanina; Flumequina; Fosfomicina; Fosfomicina Trometamina; Fumoxicilina; Cloruro de furazolio; Tartrato de furazolio; Fusidato de sodio; Ácido fusídico; Sulfato de gentamicina; Gloximonam; Gramicidina; Haloprogin; Hetacilina; Hetacilina potasio; Hexedina; Ibafoxacina; Imipenem; Isoconazol; Ispamicina; Isoniazida; Josamicina; Sulfato de kanamicina; Kitasamicina; Levofuraltadona; Levopropilcilina potasio; Lexitromicina; Lincomicina; Clorhidrato de lincomicina; Lomefloxacina; Clorhidrato de lomefloxacina; Mesilato de lomefloxacina; Loracarbef; Mafenida; Meclociclina; Meclociclina sulfosalicilato; Fosfato de megalomicina y potasio; Mequidox; Meropenem; Metaciclina; Clorhidrato de metaciclina; Metanamina; Methenamine Hippurate; Medenammina mandelato; Meticilina sódica; Metioprim; Clorhidrato de metronidazol; Fosfato de metronidazol; Mezlocilina; Meziocilina sódica; Minociclina; Clorhidrato de minociclina; Clorhidrato de mirincamicina; Monensina; Monensina sódica; Nafcilina sódica; Nalidixato de sodio; Ácido nalidíxico; Natamicina; Nebramicina; Palmitato de neomicina; Sulfato de neomicina; Undecilenato de neomicina; Sulfato de netilmicina; Neutramicina; Nifuradeno; Nifuraldezona; Nifuratel; Nifuratróna; Nifurdazil; Nifurimida; Nifurpirinol; Nifurquinazol; Nifurtiazol; Nitrociclina; Nitrofurantoína; Nitromuro; Norfloxacina; Novobiocina sódica; Ofloxacina; Gatifloxacina Ormetoprim; Oxacilina sódica; Oximonam; Oximonam Sódico; Ácido oxolínico; Oxitetraciclina; Oxitetraciclina calcio; Clorhidrato de oxitetraciclina; Paldimicina; Paraclorofenol; Paulomicina; Pefloxacina; Mesilato de pefloxacina; Penamecilina; Penicilina G benzatina; Penicilina G Potasio; Penicilina G procaína; Penicilina G de sodio; Penicilina V; Penicilina V benzatina; Penicilina V hidrabamina; Penicilina V potasio; Pentizidona sódica; Aminosalicilato de fenilo; Piperacilina sódica; Pirbenicilina sódica; Piridicilina sódica; Clorhidrato de pirlimicina; Clorhidrato de pivampicilina; Pamompicilina Pamoato; Probenato de pivampicilina; Sulfato de polimixina B; Porfiromicina; Propikacina; Pirazinamida; Piritona de zinc; Acetato de quidecamina; Quinupristina; Racephenicol; Ramoplanina; Ranimicina; Relomicina; Repromicina; Rifabutina; Rifametano; Rifamexil; Rifamida; Rifampicina; Rifapentina; Rifaximina; Rolitetraciclina; Nitrato de rolitetraciclina; Rosaramicina; Butirato de rosaramicina; Propionato de rosarainicina; Fosfato de rosaramicina sódica; Estearato de rosaramicina; Rosoxacina; Roxarsona; Roxitromicina; Sanciclina; Sanfetrinem de sodio; Sarmoxicilina; Sarpicilina; Scopafingín; Sisomicina; Sulfato de sisomicina; Sparfloxacina; Clorhidrato de espectinomicina; Espiramicina; Clorhidrato de estallimicina; Steffimicina; Sulfato de estreptomina; Estreptonicozida; Sulfabenz; Sulfabenzamida; Sulfacetamida; Sulfacetamida de Sodio; Sulfacitina; Sulfadiazina; Sulfadiazina sódica; Sulfadoxina; Sulfaleno; Sulfamerazina; Sulfameter; Sulfametazina; Sulfametizol; Sulfametoxazol; Sulfamonometoxina; Sulfamoxol; Sulfanilato de zinc; Sulfanitrán; Sulfasalazina; Sulfasomizol; Sulfatiazol; Sulfazamet; Sulfisoxazol; Sulfisoxazol acetilo; Sulfisoxazol diolamina; Sulfomixina; Sulopenem; Sultamicilina; Suncillin Sodio; Clorhidrato de talampicilina; Teicoplanina; Clorhidrato de temafoxacina; Temocilina; Tetraciclina; Clorhidrato de tetraciclina; Complejo de fosfato de tetraciclina; Tetroxoprim; Tianfenicol; Thifencilina Potasio; Ticarcilina cresil sódica; Ticarcilina disódica; Ticarcilina monosódica; Ticlatona; Cloruro de tiodonio; Tobramicina; Sulfato de tobramicina; Tosufloxacina; Trimetoprima; Sulfato de trimetoprima; Trisulfapirimidinas; Troleandomicina; Sulfato de trospectomicina; Tirotricina; Vancomicina; Clorhidrato de vancomicina; Virginiamicina; Zorbamicina.

Los antibióticos y sus dosis, vías de administración y uso recomendado son conocidos en la técnica y se han descrito en la bibliografía como la guía Physician Desk Reference (60ª ed., 2006).

"Agentes antivirales"

En otra realización, la composición puede contener un agente antiviral. Los ejemplos no limitantes de agentes antivirales incluyen proteínas, polipéptidos, péptidos, anticuerpos de proteínas de fusión, moléculas de ácido nucleico, moléculas orgánicas, moléculas inorgánicas y moléculas pequeñas que inhiben o reducen la unión de un virus a su receptor, la internalización de un virus en una célula, la replicación de un virus o la liberación de virus de una célula.

Muchos ejemplos de compuestos antivirales que se pueden usar en combinación con los compuestos de la descripción son conocidos en la técnica e incluyen, entre otros: rifampicina, inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos (por ejemplo, AZT, ddI, ddC, 3TC, d4T), inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (p. ej., Efavirenz, Nevirapina), inhibidores de la proteasa (p. ej., aprenavir, indinavir, ritonavir y saquinavir), idoxuridina, cidofovir, ganciclovir, zanamivir, amantadina y Palivizumab. Otros ejemplos de agentes antivirales incluyen pero no se limitan a Acemannan; Aciclovir; Aciclovir sódico; Adefovir; Alovudina; Alvircept Sudotox; Clorhidrato de amantadina; Aranotina; Arildona; Mesilato de atevirdina; Avridina; Cidofovir; Cipamfilina; Clorhidrato de citarabina; Mesilato de delavirdina; Desciclovir; Didanosina; Disoxaril; Edoxudina; Enviradena; Enviroxima; Famciclovir; Clorhidrato de famotina; Fiacitabina; Fialuridina; Fosarilato; Foscamet de Sodio; Fosfonet de Sodio; Ganciclovir; Ganciclovir de sodio; Idoxuridina; Kethoxal; Lamivudina; Lobucavir; Clorhidrato de memotina; Metisazona; Nevirapina; Penciclovir; Pirodavid; Ribavirina; Clorhidrato de rimantadina; Mesilato de saquinavir; Clorhidrato de somantadina; Sorivudina; Statolon; Estavudina; Clorhidrato de tilorona; Trifluridina; Clorhidrato de valaciclovir; Vidarabina; Fosfato de vidarabina; Fosfato de Vidarabina de Sodio; Viroxima; Zalcitabina; Zidovudina; Zinviroxima, zinc, heparina, polímeros aniónicos.

Los agentes antivirales y sus dosis, vías de administración y uso recomendado son conocidos en la técnica y se han descrito en la bibliografía como la Guía Physician Desk Reference (60ª ed., 2006).

Compuestos antifúngicos

Además, la composición puede contener además compuestos antifúngicos. Los compuestos antimicóticos ejemplares adecuados incluyen, pero no se limitan a: polienos (por ejemplo, anfotericina b, candidicina, mepartricina, natamicina y nistatina), allaminas (por ejemplo, butenafina y naftifina), imidazoles (por ejemplo, bifonazol, butoconazol, clordantoleína, flutrimaetrina, flutrimaetrina, isoconazol, ketoconazol y lanoconazol), tiocarbamatos (p. ej., tolclato, tolindato y tolnaftato), triazoles (p. ej., fluconazol, itraconazol, saperconazol y terconazol), bromosalicilclororanilida, buclosamida, propionato de calcio, propionato de calcio, clorfenesin, ciclopirox, azaserina, griseofulvin, oligomicinas, neomicina undecilenato, pirrolnitrin, siccanin, tubercidin, y viridin. Otros ejemplos de compuestos antifúngicos incluyen, pero no se limitan, Acrisorcin; Ambruticin; Amfotericina B; Azaconazol; Azaserina; Basifungin; Bifonazol; Hidrocloruro de Bifenamina; Bispiritiona Magsulfex; Nitrato de Butoconazol; Undecilenato de Calcio; Candididin; Carbol-Fuchsin; Clordantoin; Ciclopirox; Ciclopirox Olamine; Cilofungin; Ciskonazol; Clotrimazol; Cuprimixin; Denofungin; Dipiritiona; Doconazol; Econazol; Nitrato de Econazol; Enilconazol; Nitrato de Etonam; Nitrato de Fenticonazole; Filipin; Fluconazol; Flucitosina; Fungimicin; Griseofulvin; Hamicin; Isoconazol; Itraconazol; Kalafungin; Ketoconazol; Lomofungin; Lidimicin; Mepartricin; Miconazol; Nitrato de Miconazol; Monensin; Monensin de Sodio; Hidrocloruro de Naftifina; Undecilenato de Neomicina; Nifuratel; Nifurmerona; Hidrocloruro de Nitalamina; Nistatina; Ácido Octanoico; Nitrato de Orconazol; Nitrato de Oxiconazol; Hidrocloruro de Oxifungin; Hidrocloruro de Parconazol; Partricin; Yoduro de Potasio; Proclonol; Piritiona Zinc; Pirrolnitrin; Rutamicin; Cloruro de Sanguinario; Saperconazol; Scopafungin; Sulfuro de Selenio; Sinefungin; Nitrato de Sulconazol; Terbinafina; Terconazol; Tiram; Ticlatona; Tioconazol; Tolclato; Tolindata; Tolnaftata; Triacetin; Triafuigin; Ácido Undecilénico; Viridofilvin; Undecilenato de Zinc; y Hidrocloruro de Zinoconazol. Los agentes antimicóticos y sus dosis, vías de administración y uso recomendado son conocidos en la técnica y se han descrito en la bibliografía como la Guía Physician Desk Reference (60th ed., 2006).

Compuestos mucoreguladores

Las composiciones que contienen un inhibidor de citocinas proinflamatorias pueden comprender además un mucoregulador. El compuesto mucoregulador regula negativamente la producción de mucinas que forman geles solubles en trastornos inflamatorios de las vías respiratorias bajas, incluida la EPOC. Estos compuestos y métodos de modulación de la síntesis de mucina y la aplicación terapéutica de compuestos en el control de la sobreproducción de mucina en el trastorno inflamatorio de las vías respiratorias bajas, incluida la EPOC, se describen en las patentes de los Estados Unidos 6.737.427; 6.576.434; 6.037.149; y 5.908.839, que se incorporan en este documento como referencia en su totalidad.

Las moléculas que disminuyen la síntesis o los niveles de mucina incluyen análogos y derivados del ácido antranílico (ácido 2-aminobenzoico), ácido antranílico N-derivado, ácido flufenámico, derivados del ácido 2-amino-nicotínico, derivado del ácido 2-amino-fenilacético, talniflumato, bendroflumetiazida, o un profármaco de cualquiera de estos compuestos. Un profármaco es una molécula que se administra en una forma diferente a la descrita anteriormente y se convierte en el cuerpo del sujeto en la forma descrita en este documento. Los profármacos preferidos incluyen, entre otros, profármacos de fenamatos. Algunos profármacos preferidos son los ésteres de la forma ácida de la molécula que disminuye la síntesis o los niveles de mucina. Los ésteres preferidos incluyen, pero no se limitan a, ésteres de NFA, por ejemplo, el éster beta-morfolinoetílico, morniflumato y el éster ftalidílico, talniflumato. Tensioactivos

Las composiciones y métodos farmacéuticos según la descripción pueden comprender además tensioactivos y agentes de difusión. En una realización preferida, la descripción proporciona formulaciones que incorporan un tensioactivo. Los tensioactivos como se indicó anteriormente se pueden agregar para mejorar el suministro y / o la estabilidad de la composición, minimizar la agregación soluble e insoluble de proteínas inducida por el calor y la agitación, ayudar a la rehidratación y / o humectación de las membranas y fluidificar las secreciones (Luisetti et al. (1992) Minerva Pediatr. 44(9): 427-30; Chou y col. (2005) J. Pharm. Sci. 94(6): 1368-81; Webb y col. (2002) J. Pharm. Sci. 91 (2): 543-58; Webb y col. (2002) J. Pharm. Sci. 91(6): 1474-87; Kreilgaard y col. (1998) J. Pharm. Sci. 87(12): 1597-603; Mumenthaler y col. (1994) Pharm Res. 11(1): 12-20; Kerwin y col. (1998) 87(9):1062-8). Los tensioactivos pueden usarse junto con azúcares y cationes divalentes para estabilizar y proteger la composición. Los tensioactivos pueden ser de naturaleza iónica o no iónica. Los ejemplos de tensioactivos incluyen proteínas tensioactivas (tales como, por ejemplo, SP-A, SP-B, SP-C y SP-D), lucinactante (SURFAXIN) y tiloxapol (SUPERVENT). Ejemplos no limitantes adicionales de tensioactivos incluyen diversos ésteres de azúcar solubles o insolubles en agua tales como Tween 80 (polisorbato 80), Tween 20 y Span 60 (monoestearato de sorbitán). Otros tensioactivos comerciales que pueden incorporarse incluyen, pero no están limitados a tensioactivos pulmonares tales como 1,2-Dipalmitoilfosfatidilcolina; 1,2-dihexadecil-sn-glicerofosfocolina; 1,2 Dihexadecil sn Glicerofosfocolina; Dipalmitoilfosfatidilcolina; Dipalmitoilecitina; Dipalmitoil fosfatidilcolina; Fosfatidilcolina, Dipalmitoil Dipalmitoilglicerofosfocolina; 1,2-dipalmitoil-glicerofosfocolina; 1,2-dipalmitoil glicerofosfocolina; Exosurf, palmitato de colfoserilo; polietilenglicol o PEG, ácidos 3-(3-hidroxialcanoiloxi) alcanóicos, ALKANOL 189-S, ALKANOL 6112, ALKANOLXC, MERPOL, MERPOL DA, MERPOLHCS, MERPOLLF, MERPOL OJ, MERPOLSE, BL; copolímeros de bloques de polioctadecileno. Los agentes no iónicos adicionales incluyen: BigCHAP; Bis (polietilenglicol bis [imidazoil carbonil]), polvo; Brij 35, cromatografía Stein-Moore; Brij 56; Brij 72; Brij 76; Brij92V; Brij 97; Brij 58P; CremophorEL; Decaetilenglicol monododecil éter; N-decanoil-N-metilglucamina; n-decil α -D-glucopiranosido; Decil β -D-maltopiranosido; n-Dodecanoil-N-metilglucamida; n-Dodecil α -D-maltosido; n-Dodecil β -D-maltosido; n-Dodecil β -D-maltosido; Heptaetilenglicol monododecil éter; heptaetilenglicol monododecil éter; heptaetilenglicol monotetradecil éter; n-hexadecil β -D-maltosido; hexaetilenglicol monododecil éter; hexaetilenglicol monohexadecil éter; hexaetilenglicol

monooctadecil éter; Hexaetilenglicol monotetradecil éter; Igepal CA-630; Metil-6-O- (N-heptilcarbamoil) - α -D-glucopiranosido; Monododecil éter de noetilenglicol; N-Nonanoil-N-metilglucamina; N-Nonanoil-N-metilglucamina; octaetilenglicol monodecil éter; Octaetilenglicol monododecil éter; Octaetilenglicol monohexadecil éter; Octaetilenglicol monooctadecil éter; Octaetilenglicol monotetradecil éter; Octil- β -D-glucopiranosido; Pentaetilenglicol monodecil éter; Pentaetilenglicol monododecil éter; Pentaetilenglicol monohexadecil éter; Pentaetilenglicol monohexil éter; Pentaetilenglicol monooctadecil éter; Pentaetilenglicol monoocil éter; Polietilenglicol diglicidil éter; Polietilenglicol éter W-1; Polioxietilen 10 tridecil éter; Estearato de polioxietileno 100; Polioxietilen 20 isohexadecil éter; Polioxietilen 20 oleil éter; Estearato de polioxietileno 40; Estearato de polioxietileno 50; Estearato de polioxietileno 8; Polioxietilen bis (imidazolil carbonilo); Polioxietilen 25 estearato de propilenglicol; Saponina de corteza de Quillaja; Span 20; tramo 40; Span60; Span 65; Span 80; Span 85; Tergitol, tipo 15-S-12; Tergitol, tipo 15-S-30; Tergitol, tipo 15-S-5; Tergitol, tipo 15-S-7; Tergitol, tipo 15-S-9; Tergitol, tipo NP-10; Tergitol, tipo NP-4; Tergitol, tipo NP-40; Tergitol, tipo NP-7; Tergitol, tipo NP-9; Tergitol, MIN ESPUMA 1x; Tergitol, MIN ESPUMA 2x; Tergitol, tipo TMN-10; Tergitol, tipo TMN-6; Tetradecil- β -D-maltosido; Tetraetilenglicol monodecil éter; Tetraetilenglicol monododecil éter; Tetraetilenglicol monotetradecil éter; Trietilenglicol monodecil éter; Trietilenglicol monododecil éter; Trietilenglicol monohexadecil éter; Trietilenglicol monoocil éter, líquido; Monotetradecil éter de trietilenglicol; Triton CF-21, Solución; Triton CF-32; Triton DF-12; Triton DF-16; Tritón GR-5M; Triton X-100, reducido; Triton X-102; Triton X-15; Triton X-151; Triton X-207; Triton X-100; Triton X-100, libre de peróxido y carbonilo; TritonX-114; Solución TritonX-165; Solución TritonX-305; Solución Triton X-405; TritonX-45; Solución Triton X-705-70; TWEEN 20, líquido viscoso; TWEEN 20, bajo en peróxido; Bajos en carbonilos; TWEEN 20; TWEEN 20, bajo en peróxido; Bajos en carbonilos; TWEEN 20 solución, 70% en agua; TWEEN 20 solución, 10% en agua; TWEEN 21; TWEEN 40, líquido viscoso; TWEEN60; TWEEN 61; TWEEN 65; TWEEN80, líquido viscoso; TWEEN 80; TWEEN 80; TWEEN 80, líquido viscoso, bajo peróxido; TWEEN 80, líquido viscoso, sin conservantes, bajo en peróxido; Bajos en carbonilos; TWEEN 80 solución, peróxido bajo, 10% (solución); TWEEN 80 solución, líquido; TWEEN 81; TWEEN85; Tiloxapol; Tiloxapol; n-Undecil β -D-glucopiranosido.tuberina.

Dosis y frecuencia de administración

La cantidad del compuesto o composición de la descripción que será efectiva en conjunción con un método particular variará, por ejemplo, con la naturaleza y gravedad del trastorno y el dispositivo por el cual el ingrediente o ingredientes activos son administrados. La frecuencia y la dosis también variarán según los factores específicos de cada sujeto, como la edad, el cuerpo, el peso, la respuesta y el historial médico pasado del sujeto. Las dosis efectivas se pueden extrapolar a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de prueba in vitro o de modelos animales. Cualquier experto en la materia puede seleccionar regímenes adecuados considerando tales factores y siguiendo, por ejemplo, las dosis informadas en la bibliografía y recomendadas en guía Physician Desk Reference (60ª ed., 2006).

Las dosis ejemplares incluyen cantidades en miligramos o microgramos del compuesto de la descripción. En general, el intervalo de dosis diaria recomendada de un compuesto de la descripción para las condiciones descritas en el presente documento se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por día, administrado como una dosis única de una vez al día preferiblemente o como dosis divididas a lo largo de un día. En una realización, la dosis diaria se administra dos veces al día en dosis igualmente divididas. Específicamente, un intervalo de dosis diaria debe ser de aproximadamente 100 microgramos a aproximadamente 50 miligramos por día, más específicamente, entre aproximadamente 500 microgramos y aproximadamente 5 miligramos por día. En el tratamiento del paciente, la terapia debe iniciarse con una dosis más baja, tal vez aproximadamente 500 microgramos, y aumentarse si es necesario hasta aproximadamente 5,0 miligramos por día, ya sea como una dosis única o dosis divididas, dependiendo de la respuesta global del paciente. Puede ser necesario usar dosis del ingrediente activo fuera de los intervalos descritos en este documento en algunos casos, como será evidente para los expertos en la materia. Además, se observa que en los casos en que está involucrado un médico, dicha persona sabrá cómo y cuándo interrumpir, ajustar o finalizar la terapia junto con la respuesta individual del sujeto.

Diferentes cantidades terapéuticamente efectivas de una composición específica pueden ser aplicables para diferentes enfermedades, como será fácilmente conocido por los expertos en la materia. De manera similar, se pueden incluir diferentes compuestos terapéuticamente efectivos en una composición específica dependiendo de la enfermedad del sujeto. De manera similar, las cantidades suficientes para prevenir, controlar, tratar o mejorar tales trastornos, pero insuficientes para causar, o suficientes para reducir, los efectos adversos asociados con los compuestos de la descripción también están abarcadas por las cantidades de dosificación descritas anteriormente y horarios de frecuencia de dosis. Además, cuando a un sujeto se le administran múltiples dosis de un compuesto o composiciones de la descripción, no todas las dosis necesitan ser iguales. Por ejemplo, la dosis administrada al sujeto puede aumentarse para mejorar el efecto profiláctico o terapéutico del compuesto o puede disminuirse para reducir uno o más efectos secundarios que experimenta un sujeto en particular.

En diversas realizaciones, las terapias (por ejemplo, agentes profilácticos o terapéuticos) se administran con un intervalo de menos de 5 minutos, con un intervalo de menos de 30 minutos, con un intervalo de 1 hora, con un intervalo de aproximadamente 1 hora, con un intervalo de aproximadamente de 1 a aproximadamente 2 horas, con un intervalo de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3 horas, con un intervalo de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 4 horas, con un intervalo de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 5 horas, con

un intervalo de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 6 horas, con un intervalo de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 7 horas, con un intervalo de aproximadamente 7 horas a aproximadamente 8 horas, con un intervalo de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 9 horas, con un intervalo de aproximadamente 9 horas a aproximadamente 10 horas, con un intervalo de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 11 horas, con un intervalo de aproximadamente 11 horas a aproximadamente 12 horas, con un intervalo de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 18 horas, con un intervalo de 18 horas a 24 horas, con un intervalo de 24 horas a 36 horas, con un intervalo de 36 horas a 48 horas, con un intervalo de 48 horas a 52 horas, con un intervalo de 52 horas a 60 horas, con un intervalo de 60 horas a 72 horas, con un intervalo de 72 horas a 84 horas, con un intervalo de 84 horas a 96 horas, o con un intervalo de 96 horas a 120 horas. En realizaciones preferidas, donde está implicada una visita médica o clínica, se administran dos o más terapias (por ejemplo, agentes profilácticos o terapéuticos) dentro de la misma visita del sujeto. Las terapias se pueden administrar simultáneamente.

En ciertas realizaciones, uno o más compuestos de la descripción y una o más de las otras terapias (por ejemplo, agentes profilácticos o terapéuticos) se administran ciclicamente. La terapia cíclica implica la administración de una primera terapia (por ejemplo, un primer agente profiláctico o terapéutico) durante un período de tiempo, seguido de la administración de una segunda terapia (por ejemplo, un segundo agente profiláctico o terapéutico) durante un período de tiempo, seguido mediante la administración de una tercera terapia (por ejemplo, un tercer agente profiláctico o terapéutico) durante un período de tiempo y así sucesivamente, y repitiendo esta administración secuencial, es decir, el ciclo para reducir el desarrollo de resistencia a uno de los agentes, para evitar o reducir los efectos secundarios de uno de los agentes, y / o para mejorar la eficacia del tratamiento.

En ciertas realizaciones, la administración del mismo compuesto de la descripción puede repetirse y las administraciones pueden separarse por al menos 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3 meses o 6 meses. En otras realizaciones, la administración del mismo agente profiláctico o terapéutico puede repetirse y la administración puede estar separada por al menos 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3 meses o 6 meses.

En una realización específica, la descripción proporciona un método para prevenir o tratar un trastorno, (por ejemplo, trastornos inflamatorios de las vías respiratorias bajas que incluyen EPOC, o síntomas del mismo) que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una dosis de al menos 100 microgramos, preferiblemente al menos 250 microgramos, al menos 500 microgramos, al menos 1000 microgramos, al menos 5000 microgramos, o más de uno o más compuestos de la descripción una vez cada 3 días, preferiblemente, una vez cada 4 días, una vez cada 5 días, una vez cada 6 días, una vez cada 7 días, una vez cada 8 días, una vez cada 10 días, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas o una vez al mes.

Formas de dosificación

La presente descripción proporciona formas de dosificación que comprenden un inhibidor proinflamatorio adecuado para tratar tejidos de la mucosa dentro de las vías respiratorias bajas. Las formas de dosificación pueden formularse, por ejemplo, en forma de pulverizadores, aerosoles, geles, soluciones, emulsiones, suspensiones, nanopartículas, liposomas u otras formas conocidas por cualquier experto en la materia. Ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences; Remington: The Science and Practice of Pharmacy supra; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems by Howard C. Ansel y col., Lippincott Williams & Wilkins; 7ª edición (oct. 1, 1999).

Los excipientes adecuados (p. ej., vehículos y diluyentes) y otros materiales que se pueden usar para proporcionar formas de dosificación de la mucosa abarcadas por esta descripción son bien conocidos por los expertos en ciencias farmacéuticas, y dependen del tejido particular para el cual una composición o dosificación farmacéutica dada se aplicará el formulario. Con ese hecho en mente, los excipientes típicos incluyen, entre otros, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral y sus mezclas para formar lociones, tinturas, cremas, emulsiones, geles o ungüentos, que no son tóxicos y son farmacéuticamente aceptables. Los agentes emulsionantes, conservantes, antioxidantes, agentes formadores de gel, agentes quelantes, humectantes también se pueden agregar a composiciones farmacéuticas y formas de dosificación si se desea. Ejemplos de tales ingredientes adicionales son bien conocidos en la técnica. Ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences; Remington: The Science and Practice of Pharmacy; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, supra.

Los ejemplos de agentes emulsionantes incluyen gomas naturales, por ejemplo, goma de acacia o goma de tragacanto, fosfátidos naturales, por ejemplo, lecitina de soja y derivados de monooleato de sorbitán. Ejemplos de antioxidantes incluyen hidroxianisol butilado (BHA), ácido ascórbico y derivados del mismo, tocoferol y derivados del mismo, hidroxianisol butilado y cisteína. Los ejemplos de conservantes incluyen parabenos, tales como metil o propil p-hidroxibenzoato y cloruro de benzalconio. Ejemplos de humectantes incluyen glicerina, propilenglicol, sorbitol y urea. Los ejemplos de agentes quelantes incluyen EDTA de sodio, ácido cítrico y ácido fosfórico. Los ejemplos de agentes formadores de gel incluyen Carbopol, derivados de celulosa, bentonita, alginatos, gelatina y polivinilpirrolidona.

Los ejemplos de agentes rehidratantes incluyen ésteres de sorbitán de ácidos grasos (Span), polietilenglicoles, glicerol y productos de condensación entre ésteres de sorbitán de ácidos grasos.

En una realización específica, la descripción proporciona formulaciones para la administración a las vías respiratorias bajas. Típicamente, la composición comprende un compuesto o compuestos activos en combinación con vehículos o el compuesto activo se incorpora en un sistema portador adecuado. Los vehículos y / o excipientes farmacéuticamente inertes para la preparación de la composición incluyen, por ejemplo, agentes tamponantes como ácido bórico o boratos, agentes de ajuste del pH para obtener una estabilidad o solubilidad óptimas del compuesto activo, lactosa como vehículo, agentes de ajuste de la tonicidad como cloruro de sodio o boratos, agentes de ajuste de la viscosidad como hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alcoholes de polivinilo o poliacrilamida, vehículos oleosos como vehículos que comprenden aceite de araxis, aceite de ricino y / o aceite mineral. Las emulsiones y suspensiones de la sustancia farmacológica activa también pueden presentarse en la composición. En estos casos, la composición puede comprender además agentes estabilizantes, dispersantes, humectantes, emulsionantes y / o de suspensión.

Se pueden usar componentes adicionales antes, junto con o después del tratamiento con los ingredientes activos de la descripción. Por ejemplo, los potenciadores de penetración pueden usarse para ayudar a administrar los ingredientes activos al tejido. Los potenciadores de penetración adecuados incluyen, pero no se limitan a: acetona; diversos alcoholes tales como etanol, oleilo y tetrahidrofurilo; alquil sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido; dimetil acetamida; dimetilformamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona; Grados Kollidon (povidona, polividona); y urea

El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación también puede ajustarse para mejorar el suministro y / o la estabilidad de uno o más ingredientes activos. De manera similar, la polaridad de un vehículo solvente, su fuerza iónica o su tonicidad se pueden ajustar para mejorar el suministro. Los compuestos tales como los estearatos también se pueden agregar a composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar ventajosamente la hidrofilia o lipofilia de uno o más ingredientes activos para mejorar la administración. A este respecto, los estearatos también pueden servir como vehículo lipídico para la formulación, como agente emulsionante o tensioactivo, y como agente potenciador de la administración o de penetración. Se pueden usar diferentes sales, hidratos o solvatos de los ingredientes activos para ajustar aún más las propiedades de la composición resultante.

Artículos de fabricación

La descripción abarca artículos de fabricación. Un artículo típico de fabricación de la descripción comprende una forma de dosificación unitaria de una composición o compuesto de la descripción. En una realización, la forma de dosificación unitaria es un recipiente, preferiblemente un recipiente estéril, que contiene una cantidad efectiva de una composición o compuesto de la descripción y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. El artículo de fabricación puede comprender además una etiqueta o instrucciones impresas con respecto al uso de la composición o el compuesto u otro material informativo que aconseje al médico, técnico, consumidor, sujeto, o paciente sobre cómo prevenir, tratar o derivar un resultado beneficioso relacionado con el trastorno en cuestión. El artículo de fabricación puede incluir instrucciones que indiquen o sugieran un régimen de dosificación que incluya, entre otras, dosis reales, procedimientos de monitoreo y otra información de monitoreo. El artículo de fabricación también puede comprender además una forma de dosificación unitaria de otro agente profiláctico o terapéutico, por ejemplo, un recipiente que contenga una cantidad eficaz de otro agente profiláctico o terapéutico. En una realización específica, el artículo de fabricación comprende un recipiente que contiene una cantidad efectiva de una composición o compuesto de la descripción y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y un recipiente que contiene una cantidad efectiva de otro agente profiláctico o terapéutico y un vehículo farmacéuticamente aceptable o excipiente. Los ejemplos de otros agentes profilácticos o terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, los enumerados anteriormente. Preferiblemente, el material de embalaje y el recipiente incluidos en el artículo de fabricación están diseñados para proteger la estabilidad del producto durante el almacenamiento y el envío.

El artículo de fabricación de la descripción puede comprender además dispositivos que sean útiles para administrar las formas de dosificación unitarias. Los ejemplos de tales dispositivos incluyen, entre otros, jeringas, inhaladores de polvo seco, inhaladores de dosis medida y de dosis no medida, y nebulizadores.

Los artículos de fabricación de la descripción pueden comprender además vehículos farmacéuticamente aceptables o vehículos consumibles que puedan usarse para administrar uno o más ingredientes activos (por ejemplo, un compuesto de la descripción). Por ejemplo, si se proporciona un ingrediente activo en forma sólida que deba reconstituirse para la administración de las vías respiratorias bajas, el artículo de fabricación puede comprender un recipiente sellado de un vehículo adecuado en el que el ingrediente activo se pueda disolver. Para la administración de las vías respiratorias bajas, se prefiere una solución estéril sin partículas. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero sin limitación, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de cloruro de sodio y dextrosa, e inyección de Ringer lactato; vehículos miscibles en agua tales como, pero sin limitación, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitación, aceite de petróleo, aceite de semilla de algodón, aceite de maní, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

En otra realización de la descripción, se proporcionan artículos de fabricación y kits que contienen materiales útiles para tratar las afecciones patológicas descritas en este documento y los problemas asociados. El artículo de

fabricación comprende un recipiente con una etiqueta. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales y tubos de ensayo. Los recipientes pueden estar formados por una variedad de materiales como vidrio o plástico. El recipiente contiene una composición que tiene al menos un compuesto activo que es eficaz para tratar, por ejemplo, EPOC o complicaciones de la EPOC. El agente activo en la composición es un inhibidor de citocinas proinflamatorio, y la composición puede contener uno o más agentes activos. La etiqueta en el envase indica que las composiciones se usan para tratar, por ejemplo, trastornos inflamatorios de las vías respiratorias bajas, incluida la EPOC, y pueden indicar instrucciones para el uso in vivo, como las descritas anteriormente.

En una realización preferida de la descripción, se proporcionan artículos de fabricación y kits que incorporan específicamente un inhalador. El inhalador preferiblemente es eficaz para administrar un compuesto o composición de la descripción a sitios específicos dentro de las vías respiratorias bajas, mientras minimiza la distribución del fármaco a la faringe y las vías respiratorias superiores. El dispositivo de administración puede incorporar ciertas partes, que incluyen, entre otras, filtros, agujas, jeringas, válvulas, atomizadores, adaptadores nasales, nebulizadores electrónicos, medidores, elementos calefactores, depósitos, una fuente o fuentes de energía; y prospectos de paquetes con instrucciones de uso.

El kit de la descripción comprende el recipiente descrito anteriormente y también puede incluir un segundo o tercer recipiente que comprende un vehículo o tampón farmacéuticamente aceptable, un depósito de dosificación o un tensioactivo. Puede incluir además otros materiales deseables desde el punto de vista comercial y del usuario, incluidos otros tampones, diluyentes y un dispositivo para entrega expresamente a las vías respiratorias bajas que incorporan filtros, agujas, jeringas, válvulas, atomizadores; y prospectos de paquetes con instrucciones de uso.

Dispositivos de suministro

Un aspecto general de la presente descripción es el suministro local expresamente a las vías respiratorias bajas de la composición y el dispositivo de suministro que logra dicha dosificación. Los dispositivos de suministro de la presente descripción proporcionan métodos para el suministro local de la composición mediante los cuales uno o más agentes farmacológicamente activos o tratamientos locales de la composición pueden tener efectos locales expresamente en la vecindad de la mucosa de las vías respiratorias bajas. Las ventajas de la terapia local para la enfermedad local se discuten en otra parte del presente documento.

Para la administración pulmonar, preferiblemente se administra al menos un inhibidor proinflamatorio de citocinas en un tamaño de partícula eficaz para alcanzar las vías respiratorias bajas. Hay varias características deseables de un dispositivo de inhalación para administrar los inhibidores de citocinas proinflamatorias y las composiciones de la presente descripción. Para ser específicos, la entrega por el dispositivo de inhalación es generalmente confiable, reproducible y precisa. El dispositivo de inhalación puede suministrar opcionalmente pequeñas partículas secas, por ejemplo, menos de aproximadamente 10 micras, preferiblemente de aproximadamente 3 a 5 micras, para una buena capacidad de respiración, o partículas secas con un pequeño radio de Stokes.

De acuerdo con la descripción, al menos un inhibidor proinflamatorio de citocinas puede administrarse por cualquiera de una variedad de dispositivos de inhalación conocidos en la técnica para la administración de un agente terapéutico por inhalación. Estos dispositivos capaces de depositar formulaciones en aerosol en las vías respiratorias bajas de un paciente incluyen, entre otros, inhaladores de dosis medidas, pulverizadores, nebulizadores y generadores de polvo seco. Otros dispositivos adecuados para la administración pulmonar de proteínas y moléculas pequeñas, incluyendo inhibidores de citocinas proinflamatorias, también son conocidos en la técnica. Todos estos dispositivos pueden usar formulaciones adecuadas para la dispensación de inhibidores de citocinas proinflamatorias en un aerosol. Dichos aerosoles pueden estar compuestos de nanopartículas, micropartículas, soluciones (tanto acuosas como no acuosas) o partículas sólidas.

Los nebulizadores como AERx Aradigm, el nebulizador Ultravent (Mallinckrodt) y el nebulizador Acorn II (Marquest Medical Products) (Patente de los Estados Unidos 5.404.871, documento WO 97/22376, completamente incorporado en este documento como referencia), producen aerosoles a partir de soluciones.

Los inhaladores de dosis medida, como, por ejemplo, el inhalador de dosis medida de Ventolin, generalmente usan un gas propulsor y requieren una pulsación durante la inspiración (ver, por ejemplo, los documentos WO 94/16970, WO 98/35888).

Los inhaladores de polvo seco adecuados como Turbuhaler (Astra), Rotahaler (Glaxo), Diskus (Glaxo), inhalador Spiros (Dura / Elan), dispositivos y el inhalador de polvo Spinhaler (Fisons), utilizan la respiración de un polvo mixto (patente de EE. UU. 4.668.218, documentos EP 237507, WO 97/25086, WO 94/08552, Patente de Estados Unidos 5.458.135, WO 94/06498, todas las cuales se incorporan en este documento por referencia). Los inhaladores de dosis medida, los inhaladores de polvo seco y similares generan aerosoles de partículas pequeñas.

Estos ejemplos específicos de dispositivos de inhalación disponibles comercialmente pretenden ser representativos de dispositivos específicos, adecuados para la práctica de esta descripción, y no pretenden limitar el alcance de la descripción. Preferiblemente, una composición que comprende al menos un inhibidor proinflamatorio de citocinas se administra mediante un inhalador de polvo seco o un pulverizador.

Una vez más, la composición de la presente descripción puede administrarse como un aerosol tópico o polvo a las vías respiratorias bajas de un mamífero mediante un dispositivo de administración (por ejemplo, inhalador oral o nasal, generador de aerosol, inhalador oral de polvo seco, a través de un endoscopio de fibra óptica, o mediante una jeringa durante la intervención quirúrgica). Estos numerosos dispositivos de suministro de fármacos capaces de distribuir fármacos a las vías respiratorias bajas pueden usar una composición líquida, semisólida y sólida. Los investigadores han encontrado que el sitio de deposición en las vías respiratorias bajas y el área de deposición dependen de varios parámetros relacionados con el dispositivo de administración, como el modo de administración, el tamaño de partícula de la formulación y la velocidad de las partículas administradas. Describen varios métodos in vitro e in vivo que pueden ser utilizados por un experto en la materia para estudiar la distribución y el aclaramiento de la terapéutica administrada a las vías respiratorias bajas, todo lo cual se incorpora en su totalidad en el presente documento. Por lo tanto, cualquiera de estos dispositivos puede seleccionarse para su uso en la presente descripción, dada una o más ventajas para una indicación particular, técnica y sujeto. Estos dispositivos de administración incluyen, entre otros, dispositivos que producen aerosoles (inhaladores de dosis medidas (MDI)), nebulizadores y otros inhaladores medidos y no medidos.

En general, los diseños actuales de sistemas de cierre de recipientes para productos farmacéuticos en aerosol por inhalación incluyen presentaciones premedidas y medidas por dispositivo que utilizan asistencia mecánica o eléctrica y / o energía de inspiración del paciente para la producción de la columna de pulverización. Las representaciones premedidas pueden contener dosis medidas previamente o una fracción de dosis en algún tipo de unidades (p. ej., ampollas simples, múltiples u otras cavidades) que son subsecuentemente insertadas en el dispositivo durante la fabricación o por el paciente antes de su uso. Las unidades típicas medidas por dispositivo tienen un depósito que contiene una formulación suficiente para múltiples dosis que el dispositivo mismo administra como aerosoles dosificados cuando el paciente lo activa.

Una realización de la presente descripción es el uso de un dispositivo de administración que puede distribuir la composición expresamente a la mucosa de las vías respiratorias bajas en un sujeto que necesita dicho tratamiento. En una realización preferida de la presente descripción, el dispositivo de administración puede distribuir la composición expresamente a la mucosa de las vías respiratorias bajas en un sujeto que necesita dicho tratamiento, con una pequeña cantidad de composición que llega a la faringe y las vías respiratorias superiores. En una realización aún más preferida de la descripción, el dispositivo de administración puede distribuir la composición expresamente a la mucosa de las vías respiratorias bajas en un sujeto que necesite dicho tratamiento con una cantidad mínima distribuida a la faringe posterior y las vías respiratorias superiores. En una realización más preferida de la descripción, el dispositivo de administración puede distribuir la composición expresamente a la mucosa de las vías respiratorias bajas en un sujeto que necesite dicho tratamiento, con una cantidad insignificante distribuida a la faringe posterior y las vías respiratorias superiores.

La presente descripción también incorpora inhaladores multidosis dosificadores o no dosificadores que son especialmente adecuados para administraciones repetidas y pueden proporcionar numerosas dosis (típicamente de 60 a aproximadamente 130 dosis, o más) con o sin estabilizantes y conservantes.

La administración de una composición compuesta por un inhibidor proinflamatorio de citocinas como una pulverización se puede producir forzando una suspensión o solución de al menos un inhibidor proinflamatorio de citocinas a través de una boquilla bajo presión. El tamaño y la configuración de la boquilla, la presión aplicada y la velocidad de alimentación del líquido se pueden elegir para lograr la salida deseada y el tamaño de partícula para optimizar la deposición expresamente en las vías respiratorias bajas. Se puede producir una electroaspersión, por ejemplo, mediante un campo eléctrico en conexión con una alimentación capilar o de boquilla. Ventajosamente, las partículas de al menos una composición inhibidora de la citocina proinflamatoria administrada por un pulverizador tienen un tamaño de partícula inferior a aproximadamente 20 micrómetros, preferiblemente en el intervalo inferior a 10 micrómetros, y lo más preferiblemente, aproximadamente de 3 a 5 micrómetros, pero pueden ser apropiados otros tamaños de partículas dependiendo del dispositivo, composición y necesidades del sujeto.

Los nebulizadores disponibles comercialmente para formulaciones líquidas, incluidos los nebulizadores de chorro y los nebulizadores ultrasónicos también pueden ser útiles para la administración a las vías respiratorias bajas. Las formulaciones líquidas pueden nebulizarse directamente y el polvo liofilizado puede nebulizarse después de la reconstitución. Alternativamente, la composición puede aerosolizarse usando un inhalador de dosis medida, o inhalarse como un polvo liofilizado y molido. Además, la formulación líquida de la composición puede instilarse a través de un broncoscopio, colocado directamente en las regiones afectadas. En una realización de la presente descripción, un inhibidor de citocinas proinflamatorio puede administrarse mediante un inhalador de dosis medida. El inhalador de dosis medida puede contener ingredientes activos terapéuticamente disueltos o suspendidos en un propulsor, una mezcla de propulsores o una mezcla de solventes, propulsores y / u otros excipientes en dispensadores compactos de aerosol presurizado. El MDI puede descargar hasta varios cientos de dosis medidas de la composición. Dependiendo de la composición, cada actuación puede contener desde unos pocos microgramos (µg) hasta miligramos (mg) de los ingredientes activos administrados en un volumen típicamente entre 25 y 100 microlitros. En un inhalador de dosis medida (MDI), un propulsor, al menos un inhibidor proinflamatorio de citocinas y varios excipientes u otros compuestos están contenidos en un recipiente como una mezcla que incluye un gas comprimido licuado (propulsores). La actuación de la válvula dosificadora libera la mezcla como un aerosol, que contiene preferiblemente partículas en el rango de tamaño de menos de aproximadamente 20 micras. Más preferido

es un rango de tamaño de partícula inferior a aproximadamente 10 micras. Lo más preferido es un rango de tamaño de partícula inferior a 5 micras. El tamaño de partícula de aerosol deseado puede obtenerse empleando una formulación de proteína de composición de anticuerpos producida por diversos métodos conocidos por los expertos en la técnica, que incluye molienda por chorro, secado por pulverización, condensación de punto crítico u otros métodos bien conocidos por los expertos en la materia.

Las composiciones de al menos un inhibidor de citocinas proinflamatorias para usar con un dispositivo inhalador de dosis medida pueden incluir un polvo finamente dividido que contiene al menos un inhibidor de citocinas proinflamatorias como suspensión en un medio no acuoso, por ejemplo, suspendido en un propelente con la ayuda de un agente tensioactivo o solubilizante. El propelente puede ser cualquier material convencional, incluidos, entre otros, clorofluorocarburo, un hidroclofluorocarburo, un hidrofluorocarburo o un hidrocarburo, que incluye triclorofluorometano, diclorodifluorometano, diclorotetrafluoroetanol y 1,1,1,2- tetrafluoroetano, HFA-134a (hidrofluoroalcano-134a), HFA-227 (hidrofluoroalcano-227). El hidrofluorocarburo es un propelente preferido. Se puede elegir un tensioactivo para estabilizar el al menos un inhibidor proinflamatorio de citocinas como una suspensión en el propelente para proteger el agente activo contra la degradación química. En algunos casos, se prefieren los aerosoles en solución usando solventes como el etanol para inhibidores de citocinas proinflamatorias más solubles en agua. Agentes adicionales que incluyen una proteína también se pueden incluir en la composición.

Un experto en la materia reconocerá que los métodos de la presente descripción se pueden lograr mediante la administración de las vías respiratorias bajas de al menos una composición inhibidora de la citocina proinflamatoria a través de dispositivos no descritos en este documento. La presente descripción también incorpora dispositivos de pulverización de dosificación unitaria y de dosificación que son especialmente adecuados para la administración única. Estos dispositivos se usan típicamente para tratamientos agudos a corto plazo (por ejemplo, exacerbaciones agudas) y administración de dosis única (por ejemplo, composiciones de acción prolongada) y pueden acomodar un líquido, polvo o mezcla de ambas formulaciones de la composición. Sin embargo, en ciertas circunstancias, estos dispositivos de dosis unitaria pueden preferirse a los dispositivos multidosis cuando se usan repetidamente de una manera particular. Tales usos pueden incluir, entre otros, procedimientos repetidos en los que se prefiere un dispositivo estéril.

Otra realización de la descripción proporciona una jeringa de dosis única precargada con la composición apropiada para tratar la enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias bajas del sujeto. Dicha jeringa precargada puede ser estéril o no estéril y usarse en la administración de dosis durante los procedimientos a un sujeto que necesita terapia de vías respiratorias bajas. Un ejemplo de una aplicación en la que se prefiere una jeringa incluye, pero no se limita a, la distribución de la composición a través de un endoscopio. No se pretende que estos ejemplos sean limitantes y cualquier experto en la materia apreciará que existen otras opciones para la entrega de la composición expresamente a las vías respiratorias bajas y estas se incorporan en este documento.

En una realización de la descripción, una composición que contiene uno o más agentes terapéuticos descritos en el presente documento se administra directamente a las vías respiratorias bajas. Dicha administración puede llevarse a cabo mediante el uso de un aerolizador intrapulmonar, que crea un aerosol que contiene la composición y que puede instalarse directamente en las vías respiratorias bajas. Aerolizadores ejemplares se describen en las patentes de los Estados Unidos 5.579.578; 6.041.775; 6.029.657; 6.016.800 y 5.594.987, todas las cuales se incorporan en este documento como referencia en su totalidad. Dichos aerolizadores son lo suficientemente pequeños como para que puedan insertarse directamente en las vías respiratorias bajas, por ejemplo, en un tubo endotraqueal o incluso en la tráquea. En una realización, el aerolizador puede colocarse cerca de la carina, o primera bifurcación, del pulmón. En otra realización, el aerolizador se coloca de manera que apunte a un área específica del pulmón, por ejemplo, un bronquio, bronquiolo o lóbulo individuales. Dado que la pulverización del dispositivo se introduce directamente en los pulmones, se evitan las pérdidas debidas a la deposición del aerosol debido a la deposición en las paredes de las fosas nasales, la boca, la garganta y la tráquea. Óptimamente, el tamaño de gota producido por dicho aerolizador adecuado es algo mayor que el producido por nebulizadores ultrasónicos. Por lo tanto, es menos probable que se exhale las gotas y, por lo tanto, se obtiene una eficiencia de entrega de prácticamente el 100%. Además, la entrega de las composiciones tiene un patrón de distribución altamente uniforme.

En una realización, dicho aerosol intrapulmonar comprende un aerosol conectado a un generador de presión para el suministro de líquido como un aerosol y que se puede colocar cerca de los pulmones al insertarse directamente en la tráquea o en un tubo endotraqueal o broncoscopio colocado dentro de la tráquea. Tal aerolizador puede operar a presiones de hasta aproximadamente 2000 psi y producir partículas con un tamaño de partícula medio de 12 μm .

En una realización alternativa, dicho aerosol intrapulmonar comprende un miembro de manguito sustancialmente alargado, un inserto sustancialmente alargado y un miembro de cuerpo sustancialmente alargado. El miembro de manguito incluye una superficie interna roscada, que está adaptada para recibir el inserto, que es un miembro roscado correspondiente. El inserto roscado proporciona un canal sustancialmente helicoidal. El miembro del cuerpo incluye una cavidad en su primer extremo, que termina por una pared extrema en su segundo extremo. La pared final incluye un orificio que se extiende a su través. El miembro del cuerpo está conectado con el miembro de manguito para proporcionar el aerolizador de la presente descripción. El aerosol está dimensionado para acomodar la inserción en la tráquea de un sujeto para la administración de composiciones que contienen uno o más inhibidores proinflamatorios de la citocina. Para el funcionamiento del dispositivo, el aerolizador está conectado

por un tubo adecuado con un aparato impulsor de presión de líquido. El aparato impulsor de presión de líquido está adaptado para pasar material líquido (por ejemplo, una composición que contiene uno o más inhibidores de citocinas proinflamatorias) a partir del cual se pulveriza desde el aerosol. Debido a la ubicación del dispositivo en la profundidad de la tráquea, el material líquido se rocía cerca de los pulmones, lo que mejora la penetración y la distribución del material rociado en los pulmones.

En una realización alternativa, dicho aerosol, dimensionado para inserción intratraqueal, está adaptado para pulverizar una composición que contiene uno o más inhibidores de citocinas proinflamatorias directamente en las vías respiratorias bajas (por ejemplo, muy cerca de los pulmones). El aerosolizador se coloca en conexión con un aparato impulsor de presión de líquido para suministrar la composición líquida. El aerosolizador comprende un miembro de manguito generalmente alargado, que define un primer extremo y un segundo extremo e incluye una abertura que se extiende longitudinalmente a través del mismo. El primer extremo del miembro de manguito se coloca en conexión con el aparato impulsor de presión de líquido. También se proporciona un inserto generalmente alargado. El inserto generalmente alargado define un primer extremo y un segundo extremo y se recibe dentro de al menos una porción de la abertura que se extiende longitudinalmente del miembro de manguito. El inserto incluye una superficie externa que tiene al menos un canal sustancialmente helicoidal provisto que rodea su superficie externa que se extiende desde el primer extremo hasta el segundo extremo. El canal sustancialmente helicoidal del inserto está adaptado para hacer pasar el material líquido, que es recibido por el miembro de manguito. También se incluye un miembro de cuerpo generalmente alargado que está en conexión con el miembro de manguito. El miembro del cuerpo incluye una cavidad provista en su primer extremo, que termina en una pared extrema que está adyacente a su segundo extremo. La pared extrema se proporciona con un orificio para rociar el material líquido, que se recibe del inserto. Las porciones del miembro de manga, inserto y miembro del cuerpo, en combinación, son de tamaño suficiente para permitir la inserción intratraqueal. Un método para usar dicho aerosolizador incluye los pasos de conectar un aerosolizador con un primer extremo de un miembro de tubo hueco y conectar el segundo extremo del miembro de tubo hueco con el aparato impulsor de presión de líquido. El método incluye además los pasos de proporcionar el aerosolizador en la tráquea o en un miembro que se proporciona en la tráquea, y luego activar el aparato impulsor de presión de líquido para pulverizar una composición que contiene uno o más inhibidores de citoquinas proinflamatorias a partir de la misma.

En una realización alternativa, una composición de dosis de polvo que contiene uno o más inhibidores de citocinas proinflamatorias se administra directamente a las vías respiratorias bajas mediante el uso de un dispensador de polvo. Los dispensadores de polvo ejemplares se describen en las patentes estadounidenses 5.513.630, 5.570.686 y 5.542.412, todos los cuales se incorporan en este documento en su totalidad. Tal dispensador de polvo está adaptado para conectarse con un actuador, que introduce una cantidad de gas para dispensar la dosis de polvo. El dispensador incluye una cámara para recibir la dosis de polvo y una válvula para permitir el paso de la dosis de polvo solo cuando el actuador introduce el gas en el dispensador. La dosis de polvo se pasa del dispensador a través de un tubo a las vías respiratorias bajas del sujeto. La dosis de polvo puede administrarse por vía intratraqueal, cerca de la carina, lo que evita el potencial de grandes pérdidas de la dosis de polvo, por ejemplo, en la boca, la garganta y la tráquea. Además, en funcionamiento, el gas que pasa del actuador sirve para insuflar ligeramente los pulmones, lo que proporciona una mayor penetración del polvo. Para la inserción intratraqueal, el tubo se puede efectuar a través de un tubo endotraqueal en sujetos anestesiados y ventilados, incluidos pacientes animales o humanos, o en sujetos conscientes, el tubo se inserta directamente en la tráquea, preferiblemente usando una pequeña dosis de anestésico local en la garganta y / o una pequeña cantidad de anestésico en la punta del tubo, para minimizar una respuesta "mordaza".

En una realización, una composición que contiene uno o más agentes terapéuticos descritos en el presente documento se administra directamente a las vías respiratorias bajas. Dicha administración puede llevarse a cabo mediante el uso de un aerosol, que crea un aerosol que contiene la composición y que puede instalarse directamente en las vías respiratorias bajas. Aerolizadores ejemplares se describen en las patentes de los Estados Unidos 5.579.758; 6.041.775; 6.029.657; 6.016.800; 5.606.789; y 5.594.987, todos los cuales se incorporan en este documento como referencia en su totalidad. Por lo tanto, la descripción proporciona los métodos para administrar composiciones que contienen uno o más inhibidores de citocinas proinflamatorias directamente a las vías respiratorias bajas mediante un aerolizador.

En particular, una realización de la presente descripción es un nuevo uso para el dispositivo de "aerosol intratraqueal" cuya metodología implica la generación de un aerosol fino en la punta de un tubo largo y relativamente delgado que es adecuado para la inserción en la tráquea. Por lo tanto, la presente descripción proporciona un nuevo método de uso para esta tecnología de aerosol en un microcatéter como se adapta en este documento, para su uso en las vías respiratorias bajas en la prevención, tratamiento y cuidado de trastornos de las vías respiratorias bajas, incluida la EPOC.

En otra realización de la descripción, se usa un microcatéter en aerosol para administrar una composición que contiene un inhibidor de citocinas proinflamatorio. Los ejemplos de tales catéteres y su uso, denominados "aerosolización intratraqueal", que implica la generación de un aerosol fino en la punta de un tubo largo y relativamente delgado que es adecuado para la inserción en la tráquea, se describen en las patentes estadounidenses 5.579.758; 5.594.987; 5.606.789; 6.016.800; y 6.041.775.

En una realización adicional de la presente descripción es un nuevo uso para el dispositivo de aerosol microcatéter (Patentes de EE. UU. 6.016.800 y 6.029.657) adaptado para la administración de senos nasales y paranasales y usos para administrar agentes bioactivos en el tratamiento, prevención y diagnóstico de trastornos de las vías respiratorias bajas. Una ventaja de este aerosol de microcatéter es el potencial de tamaño pequeño (0,014 pulgadas de diámetro), y por lo tanto capaz de insertarse fácilmente en el canal de trabajo de un humano flexible (1 a 2 mm de diámetro) o endoscopio estriado y, por lo tanto, dirigido parcial o completamente al ostium de un seno paranasal.

Un experto en la materia reconocerá que los métodos de la presente descripción se pueden lograr mediante la administración de una vía aérea inferior de al menos una composición inhibidora de citocinas proinflamatorias a través de dispositivos no descritos en este documento.

Usos de las composiciones y compuestos de la descripción

La presente descripción proporciona métodos para prevenir, controlar, tratar o mejorar un trastorno (por ejemplo, trastornos inflamatorios de las vías respiratorias bajas, incluida la EPOC) usando un compuesto o composición de la descripción en combinación con otro modalidad, como un agente profiláctico o terapéutico que se sabe que es útil, o que se ha utilizado o se está utilizando actualmente en la prevención, tratamiento, manejo o mejora de un trastorno o se utiliza para disminuir la incomodidad o el dolor asociado con un trastorno. Dependiendo de la forma de uso de las composiciones o compuestos, la descripción puede administrarse conjuntamente con otra modalidad, o las composiciones o compuestos de la descripción pueden mezclarse y luego administrarse como una composición única a un sujeto. Por supuesto, se contempla que los métodos de la descripción pueden emplearse en combinación con otros usos terapéuticos, tales como resección quirúrgica y trasplante de pulmón. En los métodos, se administra una composición a un mamífero diagnosticado con trastornos inflamatorios de las vías respiratorias bajas, incluida la EPOC. Por supuesto, se contempla que los métodos de la descripción pueden emplearse en combinación con otras técnicas terapéuticas tales como técnicas de monitorización y tratamiento endoscópicas, resección quirúrgica y trasplante de pulmón.

En este documento se describen los usos de los compuestos y composiciones de la descripción para lograr un efecto beneficioso relacionado con los trastornos inflamatorios de las vías respiratorias bajas, incluida la EPOC, que proporciona un efecto beneficioso relacionado con dichos trastornos, o uno o más síntomas de los mismos. Los métodos comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos o una composición o composiciones de la descripción. Por ejemplo, la administración de tales compuestos puede ser a través de una o más de las composiciones farmacéuticas de la descripción. Por supuesto, se contempla que los métodos de la descripción pueden emplearse en combinación con dispositivos de inhalación oral o nasal. Es importante destacar que se contempla que los métodos de la descripción se puedan emplear en combinación con la inyección subcutánea o intravenosa, u otras vías sistémicas de administración de inhibidores de citocinas proinflamatorias. Sin embargo, todavía se incluyen en este documento otras técnicas terapéuticas tales como procedimientos endoscópicos y técnicas de tratamiento, resección quirúrgica y trasplante de pulmón.

En una realización, un sujeto que necesita prevención, tratamiento, manejo o mejora de un trastorno o un síntoma del mismo es un sujeto que tiene un trastorno, es decir se sabe que está en riesgo de sufrir un trastorno, se le ha diagnosticado un trastorno, se ha recuperado previamente del trastorno o es resistente a la terapia actual. En realizaciones particulares, el sujeto es un animal, preferiblemente un mamífero, y más preferiblemente un ser humano, que está predispuesto y / o en riesgo debido a un factor o factores genéticos, un factor o factores ambientales, o una combinación de los mismos para desarrollar el desorden. En otra realización más, el sujeto es refractario o no responde a uno o más tratamientos para un trastorno. En otra realización más, el sujeto es un mamífero inmunocomprometido o inmunosuprimido, tal como un ser humano.

Como se usa en el presente documento, los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en el presente documento. Los términos "sujeto" y "sujetos" se refieren a un animal, preferiblemente un mamífero que incluye un no primate y un primate (por ejemplo, un mono como un mono cinomolgo, un chimpancé y un humano), y más preferiblemente un humano. El término "animal" también incluye, pero no se limita a, animales de compañía como gatos y perros; animales zoológicos; animales salvajes; animales de granja o deportivos como rumiantes, no rumiantes, ganado y aves (por ejemplo, caballos, vacas, ovejas, cerdos, pavos, patos y gallinas); y animales de laboratorio, como roedores (p. ej., ratones, ratas), conejos y conejillos de indias, así como animales que se clonan o modifican, genéticamente o de otro modo (p. ej., animales transgénicos).

Como se usa en este documento, los términos "no sensible" y "refractario" describen pacientes tratados con una modalidad actualmente disponible (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico) para un trastorno, que no es clínicamente adecuado para aliviar uno o más síntomas asociados con tal trastorno. Típicamente, dichos pacientes requieren terapia adicional para mejorar los síntomas asociados con su trastorno.

Como se usa en el presente documento, los términos "modalidad", "modalidades", "terapias" y "terapia" pueden referirse a cualquier protocolo (s), método (s) y / o agente (s) que se pueden usar en la prevención, tratamiento, manejo o mejora de un trastorno o uno o más síntomas del mismo. En ciertas realizaciones, los términos "modalidad", "modalidades", "terapias" y "terapia" se refieren a quimioterapia, cirugía, terapia biológica,

inmunoterapia y / u otras terapias útiles en la prevención, manejo, tratamiento o mejora de un trastorno o uno o más síntomas de los mismos.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratar", "tratamiento" y "tratar" se refieren a la reducción o mejora de la progresión, gravedad y / o duración de un trastorno, o la mejora de uno o más síntomas del mismo como resultado de la administración de una o más modalidades (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos tales como un compuesto o composición de la descripción).

Como se usa en este documento, los términos "prevenir", "para prevenir" y "prevención" se refieren a la prevención o inhibición de la recurrencia, aparición o desarrollo de un trastorno o síntoma del mismo en un sujeto resultante de la administración de una terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico), o la administración de una combinación de terapias (por ejemplo, una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos).

Como se usa en el presente documento, los términos "administrar", "para administrar" y "administración" se refieren a los efectos beneficiosos que un sujeto deriva de una terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico), mientras que no da como resultado una cura de la enfermedad. En ciertas realizaciones, a un sujeto se le administra una o más modalidades (por ejemplo, uno o más agentes profilácticos o terapéuticos) para "controlar" una enfermedad a fin de prevenir la progresión o empeoramiento de la enfermedad. En ciertas realizaciones, el método proporciona un efecto beneficioso al disminuir las molestias asociadas con un trastorno.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad de un agente terapéutico suficiente para dar como resultado la mejora de uno o más síntomas de un trastorno, prevenir el avance de un trastorno, causar la regresión de un trastorno, prevenir la recurrencia de un trastorno, o potenciar o mejorar el (los) efecto (s) profiláctico (s) o terapéutico (s) de otra modalidad, o disminuir la molestia asociada con un trastorno.

Como se usa en el presente documento, los términos "agente terapéutico" y "agentes terapéuticos" se refieren a cualquier agente (s), que puede usarse en el tratamiento, manejo o mejora de un trastorno, o uno o más síntomas del mismo. En ciertas realizaciones, la expresión "agente terapéutico" se refiere a un compuesto o composición de la descripción.

Como se usa en el presente documento, los términos "agente profiláctico" y "agentes profilácticos" tal como se usan se refieren a cualquier agente (s) que se puede usar en la prevención de un trastorno o uno o más síntomas del mismo. En ciertas realizaciones, la expresión "agente profiláctico" se refiere a un compuesto o composición de la descripción. Los agentes profilácticos pueden caracterizarse como agentes diferentes basados en uno o más efectos que los agentes tienen in vitro y / o in vivo.

Como se usa en el presente documento, la frase "cantidad profilácticamente efectiva" se refiere a la cantidad de un agente profiláctico que es suficiente para dar como resultado la prevención o inhibición del desarrollo, recurrencia o inicio de un trastorno o un síntoma del mismo, o para potenciar o mejorar los efectos profilácticos de otra modalidad (p. ej., otro agente profiláctico).

Como se usa en el presente documento, la expresión "en combinación" o "coadministración" se refiere al uso de más de una modalidad (por ejemplo, uno o más agentes profilácticos y / o terapéuticos). El uso de la expresión "en combinación" o "coadministración" no restringe el orden en que se administran las modalidades a un sujeto con trastornos inflamatorios de las vías respiratorias bajas, incluida la EPOC.

Como se usa en el presente documento, el término "sinérgico" se refiere a una combinación de compuestos de la descripción y / o una combinación de un compuesto, compuestos o una composición de la descripción y otra modalidad (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico), que incluye uno que se ha utilizado o se está utilizando actualmente para prevenir, manejar o tratar un trastorno, que en combinación es más efectivo que los efectos aditivos de los compuestos o terapias individuales.

En otra realización, para el tratamiento de la inflamación, una "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad de una terapia (por ejemplo, un agente terapéutico) que reduce la inflamación de las vías respiratorias bajas o una región de las vías respiratorias bajas (por ejemplo, pequeñas vías respiratorias, bronquios y tráquea).

Los siguientes parámetros se pueden usar para evaluar el curso de la enfermedad y los efectos de la terapia, incluidos, entre otros, los signos y síntomas clínicos subjetivos (dificultad para respirar, capacidad de ejercicio, dolor de pecho, tos, fiebre, producción de esputo), fotografías de rayos X (tomogramas axiales computarizados (CT) completos o limitados y / o resonancia magnética (MRI) del tórax y niveles de citocinas (IL-1 beta, iL-8 (cuando esté disponible), IL-6 y TNF-alfa) mediante ensayos inmunosorbentes ligados a enzimas apropiados para el mamífero que se evalúa y trata.

Los agentes terapéuticos pueden caracterizarse como diferentes agentes basados en uno o más efectos que los agentes tienen in vivo y / o in vitro, por ejemplo, un agente antiinflamatorio también puede caracterizarse como un agente inmunomodulador.

Preferiblemente, una cantidad terapéuticamente efectiva de una terapia (p. ej., un agente terapéutico) reduce la inflamación en al menos 5%, preferiblemente al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95% o al menos 99%, en relación con un control o placebo tal como solución salina tamponada con fosfato.

A continuación se proporcionan ejemplos de cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos.

La descripción también proporciona métodos para la prevención, tratamiento, manejo o mejora de trastornos progresivos o trastornos inflamatorios, o uno o más síntomas de los mismos, comprendiendo dichos métodos administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos o una composición de la descripción y una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva de al menos otra modalidad (por ejemplo, al menos otro agente profiláctico o terapéutico) distinto de un compuesto de la descripción.

Se puede administrar una primera modalidad (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico tal como un compuesto de la descripción) antes de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos; 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes), concomitantemente con; o posterior a (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas después) la administración de una segunda modalidad (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico como un agente antiinflamatorio o agente antiangiogénico) a un sujeto con trastorno inflamatorio de las vías respiratorias bajas, incluida la EPOC.

Un efecto sinérgico de una combinación de modalidades (por ejemplo, una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos) puede permitir el uso de dosis más bajas de una o más de las modalidades y / o la administración menos frecuente de dichas modalidades a un sujeto con un trastorno.

La habilidad para utilizar dosis más bajas de agente profiláctico o terapéutico y / o administrar dicho agente con menos frecuencia puede reducir la toxicidad asociada con la administración de dicho agente a un sujeto sin reducir la eficacia de dicho agente en la prevención, manejo o tratamiento de un trastorno. Además, un efecto sinérgico puede dar como resultado una eficacia mejorada de los agentes en la prevención, manejo o tratamiento de un trastorno. Además, un efecto sinérgico de una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos puede evitar o reducir los efectos secundarios adversos o no deseados asociados con el uso de cualquiera de las terapias solo.

Los efectos secundarios son siempre no deseados, pero los efectos no deseados no son necesariamente adversos. Un efecto adverso puede ser dañino, incómodo o arriesgado. Los efectos secundarios incluyen, entre otros, tos, broncoespasmo, anafilaxia, dificultad para respirar, congestión nasal, sinusitis, dolor, fiebre, escalofríos, letargo, toxicidades gastrointestinales (incluidas úlceras y erosiones gástricas e intestinales), náuseas, vómitos, neurotoxicidades, nefrotoxicidades, toxicidades renales (incluidas afecciones como necrosis papilar y nefritis intersticial crónica), toxicidades hepáticas (incluidos niveles elevados de enzimas hepáticas en suero), mielotoxicidades (incluida leucopenia, mielosupresión, trombocitopenia y anemia), boca seca, sabor metálico, prolongación de la gestación, debilidad, somnolencia, dolor (incluyendo dolor muscular, dolor de huesos y dolor de cabeza), pérdida de cabello, astenia, mareos, síntomas piramidales adicionales, acatisia, trastornos cardiovasculares y disfunción sexual.

Trastornos inflamatorios

Se pueden usar uno o más compuestos y / o composiciones de la descripción para prevenir, tratar, controlar, aliviar o mejorar un trastorno inflamatorio de las vías respiratorias bajas o uno o más síntomas de los mismos. Los compuestos de la descripción (p. ej., inhibidores de citocinas proinflamatorias) o composiciones que comprenden dichos compuestos también pueden administrarse en combinación con una o más otras terapias (p. ej., uno o más de otros agentes profilácticos o terapéuticos) útiles para la prevención, tratamiento, manejo, o mejora de una afección asociada con la inflamación (en particular, un trastorno inflamatorio) o uno o más síntomas de la misma.

Los compuestos o composiciones de la descripción pueden usarse para prevenir, reducir o eliminar uno o más síntomas y / o afecciones asociadas con la inflamación, por ejemplo, enrojecimiento, exceso de calor, edema (hinchazón) y / o dolor asociado con la inflamación para ser prevenido, reducido o eliminado.

En una realización específica, la descripción proporciona un método para prevenir, tratar, controlar o mejorar un trastorno de las vías respiratorias bajas asociado con inflamación o uno o más síntomas de la misma, dicho método que comprende contactar o administrar a un sujeto que lo necesita una dosis de una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la descripción.

La descripción proporciona métodos para prevenir, controlar, tratar o mejorar los trastornos inflamatorios de las vías respiratorias bajas, como la EPOC, o uno o más de sus síntomas en un sujeto refractario a las terapias convencionales (por ejemplo, esteroides, compuestos antiinflamatorios no esteroideos, anticolinérgicos, mucolíticos,

nucleasas o antibióticos) para dicha afección, dichos métodos que comprenden administrar a dicho sujeto una dosis de una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la descripción. La descripción también proporciona métodos para prevenir, tratar, controlar o mejorar la enfermedad de las vías respiratorias bajas o uno o más síntomas de la misma en un sujeto refractario a las terapias de agente único existentes para tal afección, dichos métodos que comprenden administrar a dicho sujeto una dosis profiláctica o una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la descripción y una dosis de una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva de una o más otras terapias (por ejemplo, uno o más otros agentes profilácticos o terapéuticos). La descripción también proporciona métodos para administrar uno o más compuestos de la descripción en combinación con cualquier otra (s) terapia (s) a pacientes que han demostrado ser refractarios a otros tratamientos pero que ya no están en esta (s) terapia (s). La descripción también proporciona métodos alternativos para la prevención, el tratamiento, el manejo o la mejora de la enfermedad de las vías respiratorias bajas donde otra terapia ha demostrado o puede resultar demasiado tóxica, es decir, produce efectos secundarios inaceptables o insoportables para el sujeto que está siendo tratado. Además, la descripción proporciona métodos para prevenir un trastorno inflamatorio recurrente de las vías respiratorias bajas en pacientes que han sido tratados y no tienen actividad de la enfermedad mediante la administración de uno o más compuestos de la descripción.

En una realización específica, se administra una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la descripción a un sujeto en combinación con una cantidad efectiva de una o más terapias (por ejemplo, agentes profilácticos o terapéuticos) útiles para prevenir, tratar, manejar o mejorar la inflamación de las vías respiratorias bajas, o uno o más síntomas de la misma. Los ejemplos no limitantes de tales terapias incluyen, entre otros, estimulantes adrenérgicos (p. ej., catecolaminas) (p. ej., epinefrina, isoproterenol e isoetarina), resorcinoles (p. ej., metaproterenol, terbutalina y fenoterol), saligeninas (p. ej., salbutamol), anticolinérgicos (p. ej., sulfato de atropina, metilnitrato de atropina y bromuro de ipratropio), agonistas beta2, bitolterol, levalbuterol, metaprotereno, pirbuterol, terbutalina, albuterol, formoterol y salmeterol), corticosteroides, prednisona y prednisolona, p. ej., glucocorticoides (p. ej., esteroides orales u otros esteroides sistémicos u orales, y glucocorticoides inhalados), otros esteroides, agentes inmunosupresores (p. ej., metotrexato y sales de oro), modificadores de leucotrienos (p. ej., montelukast, zafirlukast y zileuton), estabilizadores de mastocitos (p. ej., cromolin sódico y nedocromil sódico), metilxantinas (p. ej., teofilina) y agentes mucolíticos (p. ej., acetilcisteína).

En una realización específica, se administra una cantidad eficaz de un inhibidor de citocinas proinflamatorio de la descripción a las vías respiratorias bajas de un sujeto que necesita dicho tratamiento en combinación con una cantidad efectiva de una o más terapias (p. ej., agentes profilácticos o terapéuticos) útiles para prevenir, tratar, controlar o mejorar uno o más síntomas de un trastorno. Los ejemplos no limitantes de terapias incluyen medicamentos antiedematosos que incluyen pero no se limitan a antihistamínicos, corticosteroides, descongestionantes, medicamentos simpaticomiméticos (por ejemplo, medicamentos alfa-adrenérgicos y beta-adrenérgicos), teofilina y sus derivados, glucocorticoides e inmunoterapias.

En una realización específica, una cantidad efectiva de un inhibidor de citocinas proinflamatorio y uno o más compuestos de la descripción se administran a las vías respiratorias bajas de un sujeto en combinación con una cantidad efectiva de una o más terapias (por ejemplo, agentes profilácticos o terapéuticos) útiles para prevenir, tratar, controlar o mejorar un trastorno inflamatorio de las vías respiratorias bajas, incluida la EPOC debido a diversos agentes etiológicos. Los ejemplos no limitantes de tales terapias incluyen, pero no se limitan a, alfa-antitripsina exógena u otros inhibidores de la serina proteasa, antibióticos, anticolinérgicos, mucolíticos, nucleasas o vacuna anual contra la influenza o vacuna antineumocócica.

Enfermedades infecciosas

Se pueden usar uno o más compuestos o composiciones de la descripción para prevenir, tratar, controlar, aliviar o mejorar una enfermedad infecciosa o uno o más síntomas de la misma. Los compuestos o composiciones de la descripción también se pueden administrar en combinación con una o más otras terapias (por ejemplo, uno o más agentes profilácticos o terapéuticos) útiles para la prevención, tratamiento, manejo o mejora de una afección asociada con una enfermedad infecciosa o uno o más síntomas de los mismos.

Los virus infecciosos de mamíferos y vertebrados humanos y no humanos incluyen bacterias, bacterias atípicas, retrovirus, virus de ARN y virus de ADN. Los ejemplos de virus que se han encontrado en humanos incluyen, entre otros: Retroviridae (p. ej., Virus de la inmunodeficiencia humana, como VIH-1 (también conocido como HTLV-III, LAV o HTLV-III / LAV, o VIH-III); y otros aislamientos, como VIH-LP; Picomaviridae (p. ej., virus de la polio, virus de la hepatitis A; enterovirus, virus Coxsackie humanos, rinovirus, echovirus); Calciviridae (p. ej., cepas que causan gastroenteritis); Togaviridae (p. ej., virus de la encefalitis equina, virus de la rubéola); Flaviridae (p. ej., virus del dengue, virus de la encefalitis, virus de la fiebre amarilla); Coronaviridae (p. ej., coronavirus); Rhabdoviridae (p. ej., virus de la estomatitis vesicular, virus de la rabia); Filoviridae (p. ej., virus del ébola); Paramyxoviridae (p. ej., virus parainfluenza, virus de las paperas, virus del sarampión, virus sincitial respiratorio); Orthomyxoviridae (p. ej., virus de la influenza); Bungaviridae (p. ej., virus Hantaan, virus bunga, flebovirus y virus Nairo); Arena viridae (virus de la fiebre hemorrágica); Reoviridae (por ejemplo, reovirus, orbiviruses y rotavirus); Bimaviridae; Hepadnaviridae (virus de la hepatitis B); Parvoviridae (parvovirus); Papovaviridae (virus del papiloma, virus del polioma); Adenoviridae (la mayoría de los adenovirus); Herpesviridae (virus herpes simplex (HSV) 1 y 2, virus varicela zoster, citomegalovirus (CMV), virus herpes; Poxviridae (virus variola, virus vaccinia, virus pox) e Iridoviridae (p. ej., virus de la peste porcina

africana); y virus no clasificados (p. ej., los agentes etiológicos de las encefalopatías espongiiformes, el agente de la hepatitis delta (que se considera un satélite defectuoso del virus de la hepatitis B), los agentes de la hepatitis no A, no B (clase 1 transmitida internamente; clase 2 transmitida por vía parenteral (es decir, hepatitis C); Norwalk y virus relacionados y astrovirus).

- 5 Los retrovirus que se contemplan incluyen tanto retrovirus simples como retrovirus complejos. Los retrovirus simples incluyen los subgrupos de retrovirus de tipo B, retrovirus de tipo C y retrovirus de tipo D. Un ejemplo de un retrovirus de tipo B es el virus del tumor de mamario de ratón (MMTV). Los retrovirus de tipo C incluyen los subgrupos del grupo A de tipo C (incluido el virus del sarcoma de Rous (RSV), el virus de la leucemia aviar (ALV) y el virus de la mieloblastosis aviar (AMV)) y el grupo B de tipo C (incluido el virus de la leucemia murina (MLV), virus de la leucemia felina (FeLV), virus del sarcoma murino (MSV), virus de la leucemia del mono gibón (GALV), virus de la necrosis del bazo (SNV), virus de la reticuloendoteliosis (RV) y virus del sarcoma de simio (SSV)). Los retrovirus de tipo D incluyen el virus del mono Mason-Pfizer (MPMV) y el retrovirus simio tipo 1 (SRV-1). Los retrovirus complejos incluyen los subgrupos de lentivirus, virus de leucemia de células T y virus espumosos. Los lentivirus incluyen VIH-1, pero también incluyen VIH-2, SIV, virus Visna, virus de inmunodeficiencia felina (FIV) y virus de la anemia infecciosa equina (EIAV). Los virus de leucemia de células T incluyen HTLV-1, HTLV-II, el virus de la leucemia de células T de simio (STLV) y el virus de la leucemia bovina (BLV). Los virus espumosos incluyen el virus espumoso humano (HFV); virus espumoso de simio (SFV) y virus espumoso bovino (BFV).

- Los ejemplos de virus de ARN que son antígenos en animales vertebrados incluyen, entre otros, los siguientes:
- 20 miembros de la familia Retroviridae, incluido el género Orthoreovirus (serotipos múltiples de retrovirus de mamíferos y aves), el género Orbivirus (virus Lengua azul, virus Eugenangee, virus Kemerovo, virus de la peste equina africana y virus de la fiebre por garrapatas de Colorado), el género Rotavirus (rotavirus humano, virus de la diarrea de ternera de Nebraska, rotavirus murino, rotavirus simio, rotavirus bovino u ovino, rotavirus aviar); la familia Picomaviridae, que incluye el género Enterovirus, poliovirus, virus Coxsackie A y B, virus huérfanos humanos citopáticos entéricos (ECHO), virus de la hepatitis A, enterovirus simios, virus de encefalomiелitis murina (ME), poliovirus muris, enterovirus bovinos, enterovirus porcinos, el género Cardiovirus (virus de la encefalomiocarditis (EMC), Mengovirus), el género Rhinovirus (rinovirus humanos que incluyen al menos 113 subtipos; otros rinovirus), el género Aphthovirus (fiebre aftosa (FMDV); la familia Calciviridae, incluido el exantema vesicular del virus porcino, el virus del lobo marino de San Miguel, el picornavirus felino y el virus Norwalk; la familia Togaviridae, incluido el género Alphavirus (virus de la encefalitis equina oriental, virus del bosque Semliki, virus Sindbis, virus Chikungunya, virus O'Nyong-Nyong, virus del río Ross, virus de la encefalitis equina venezolana, virus de la encefalitis equina occidental), el género Flavivirus (transmitido por mosquitos virus de la fiebre amarilla; Virus del dengue, virus de la encefalitis japonesa, virus de la encefalitis de San Luis, virus de la encefalitis del valle de Murray, virus del Nilo Occidental, virus Kunjin, virus transmitido por garrapatas de Europa Central, virus transmitido por garrapatas del Lejano Oriente, virus del bosque Kyasanur, virus Louping III, virus Powassan, virus de la fiebre hemorrágica de Omsk), el género Rubivirus (virus de la rubéola), el género Pestivirus (virus de la enfermedad mucosa, virus del cólera porcino, virus de la enfermedad de Border); la familia Bunyaviridae, incluido el género Bunyavirus (Bunyamwera y virus relacionados, virus del grupo de encefalitis de California), el género Phlebovirus (Fiebre de la mosca de la arena, virus siciliano, virus de la fiebre del Valle del Rift), el género Nairovirus (virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, virus de la enfermedad de las ovejas de Nairobi), y el género Uukuvirus (Uukuniemi y virus relacionados); la familia Orthomyxoviridae, incluido el género virus de la influenza (virus de la influenza tipo A, muchos subtipos humanos); Virus de influenza porcina y virus de influenza aviar y equina; influenza tipo B (muchos subtipos humanos) e influenza tipo C (posible género separado); la familia paramyxoviridae, incluido el género Paramyxovirus (virus de la parainfluenza tipo 1, virus Sendai, virus de la hemadsorción, virus de la parainfluenza tipos 2 a 5, virus de la enfermedad de Newcastle, virus de las paperas), el género Morbillivirus (virus del sarampión, virus de la panencefalitis esclerosante subaguda, virus del moquillo, Virus de la peste bovina), el género Pneumovirus (virus sincitial respiratorio (RSV), virus sincitial respiratorio bovino y virus de la neumonía de ratones; virus del bosque, virus Sindbis, virus Chikungunya, virus O'Nyong-Nyong, virus del río Ross, virus de la encefalitis equina venezolana, virus de la encefalitis equina occidental, el género Flavivirus (virus de la fiebre amarilla transmitida por mosquitos, virus del dengue, virus de la encefalitis japonesa, Virus de la encefalitis de St. Louis, virus de la encefalitis de Murray Valley, virus del Nilo Occidental, virus Kunjin, virus transmitido por garrapatas de Europa Central, virus transmitido por garrapatas del Lejano Oriente, virus del bosque Kyasanur, virus Louping III, virus Powassan, virus de la fiebre hemorrágica de Omsk), el género Rubivirus (rubéola virus), el género Pestivirus (virus de la enfermedad de la mucosa, virus del cólera de cerdo, virus de la enfermedad de la frontera); la familia Bunyaviridae, que incluye el género Bunyavirus (Bunyamwera y virus relacionados, virus del grupo de encefalitis de California), el género Phlebovirus (fiebre de la mosca de arena, virus siciliano, virus de la fiebre del valle del Rift), el género Nairovirus (virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, virus de la enfermedad de las ovejas de Nairobi), y el género Uukuvirus (Uukuniemi y virus relacionados); la familia Orthomyxoviridae, incluido el género virus de la influenza (virus de la influenza tipo A, muchos subtipos humanos); Virus de influenza porcina y virus de influenza aviar y equina; influenza tipo B (muchos subtipos humanos) e influenza tipo C (posible género separado); la familia paramyxoviridae, incluido el género Paramyxovirus (virus de la parainfluenza tipo 1, virus Sendai, virus de la hemadsorción, virus de la parainfluenza tipos 2 a 5, virus de la enfermedad de Newcastle, virus de las paperas), el género Morbillivirus (virus del sarampión, virus de la panencefalitis esclerosante subaguda, virus del moquillo, Virus de la peste bovina), el género Pneumovirus (virus respiratorio sincitial (RSV), Virus sincitial respiratorio bovino y virus de la neumonía de ratones); la familia Rhabdoviridae, que incluye el género Vesiculovirus (VSV), virus Chandipura, virus Flanders-Hart Park), el

género *Lyssavirus* (virus de la rabia), *rabdovirus* de peces y dos probables *rabdovirus* (virus de Marburg y virus del Ébola); la familia *Arenaviridae*, que incluye el virus de la coriomeningitis linfocítica (LCM), el complejo del virus Tacaribe y el virus Lassa; la familia *Coronoviridae*, que incluye el virus de la bronquitis infecciosa (IBV), el virus de la hepatitis del ratón, el virus de la corona entérica humana y la peritonitis infecciosa felina (*coronavirus felino*).

- 5 Los virus de ADN ilustrativos que son antígenos en animales vertebrados incluyen, entre otros: la familia *Poxviridae*, incluido el género *Orthopoxvirus* (*Variola major*, *Variola minor*, *Monkey pox*, *Vaccinia*, *Cowpox*, *Buffalopox*, *Rabbitpox*, *Ectromelia*), el género *Leporipoxvirus* (*Myxoma*, *Fibroma*), el género *Avipoxvirus* (viruela aviar, otros *poxvirus* aviar), el género *Capripoxvirus* (viruela ovina, viruela caprina), el género *Suipoxvirus* (*Swinepox*), el género *Parapoxvirus* (virus contagioso de dermatitis postular, *pseudocowpox*, virus de la papular bovina); la familia
- 10 *Iridoviridae* (virus de la peste porcina africana, virus *Rana 2 y 3*, virus *Lymphocystis* de peces); la familia *Herpesviridae*, incluidos los alfa-herpesvirus (*Herpes Simplex* Tipos 1 y 2, *Varicela-Zoster*, Virus del aborto equino, Virus del herpes equino 2 y 3, virus de la seudorrabia, Virus de la queratoconjuntivitis bovina infecciosa, Virus de la rinotraqueitis infecciosa bovina, Virus de la rinotraqueitis felina, virus de laringotraqueitis infecciosa) los virus del herpes beta (citomegalovirus humano y citomegalovirus de cerdos, monos y roedores); los virus del herpes gamma
- 15 (virus de Epstein-Barr (VEB), virus de la enfermedad de Marek, herpes saimiri, herpesvirus ateles, virus del herpes silvestre, virus del herpes de cobaya, virus del tumor de Lucke); la familia *Adenoviridae*, que incluye el género *Mastadenovirus* (subgrupos humanos A, B, C, D, E y no agrupados; adenovirus simios (al menos 23 serotipos), hepatitis canina infecciosa y adenovirus de bovinos, cerdos, ovejas, ranas y muchas otras especies, el género *Aviadenovirus* (adenovirus aviares) y adenovirus no cultivables; la familia *Papoviridae*, incluido el género
- 20 *Papillomavirus* (virus del papiloma humano, virus del papiloma bovino, virus del papiloma del conejo Shope y varios virus del papiloma patógeno de otras especies), el género *Polyomavirus* (poliomavirus, agente de vacío de Simian (SV-40), agente de vacío de conejo (RKV), virus K, virus BK, virus JC y otros virus de polioma de primates como el virus del papiloma linfotrófico); la familia *Parvoviridae*, incluidos los virus asociados al género Adeno, el género *Parvovirus* (virus de la panleucopenia felina, parvovirus bovino, parvovirus canino, virus de la enfermedad del visón aleutiano, etc). Finalmente, los virus de ADN pueden incluir virus que no encajan en las familias anteriores, tales
- 25 como virus de la enfermedad de Kuru y Creutzfeldt-Jacob y enfermedades neuropáticas infecciosas crónicas.

- Las infecciones o enfermedades bacterianas que se pueden tratar o prevenir mediante los métodos de la presente descripción son causadas por bacterias que incluyen, entre otras, bacterias que tienen una etapa intracelular en su ciclo de vida, como las micobacterias (p. ej., *Mycobacteria tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium*, *M. leprae* o *M. africanum*), rickettsia, micoplasma, clamidia y legionella. Otros ejemplos de infecciones bacterianas contempladas
- 30 incluyen, entre otras, infecciones causadas por bacilos Gram positivos (por ejemplo, *Listeria*, *Bacillus* como *Bacillus anthracis*, *Erysipelothrix*), bacilos Gram negativos (por ejemplo, *Bartonella*, *Brucella*, *Campylobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Francisella*, *Hemophilus*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Proteus*, *Providencia*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*, *Vibrio* y *Yersinia*), bacterias espiroquetas (p. ej., especies de *Borrelia*, incluida *Borrelia burgdorferi* que causa la enfermedad de Lyme), bacterias anaerobias (p. ej., especies *Actinomyces* y *Clostridium*), bacterias
- 35 coccales Gram positivas y negativas, especies de *Enterococcus*, especies de *Streptococcus*, especies de *Pneumococcus*, especies de *Staphylococcus*, especies de *Neisseria*. Los ejemplos específicos de bacterias infecciosas incluyen, pero no se limitan a: *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacteria tuberculosis*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansaii*, *M. gordonae*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pyogenes* (Group A *Streptococcus*), *Streptococcus agalactiae* (Group B *Streptococcus*), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pasturella multocida*, *Fusobacterium nucleatum*, *Streptobacillus moniliformis*, *Treponema pallidum*,
- 40 *Treponema pertenue*, *Leptospira*, *Rickettsia*, y *Actinomyces israeli*.

Ensayos biológicos

- Los aspectos de las composiciones farmacéuticas o compuestos de la descripción se pueden analizar rutinariamente en vitro, en un sistema de cultivo celular y / o en un organismo modelo animal, como un sistema modelo animal de roedor para obtener la actividad deseada antes de su uso en humanos. Por ejemplo, los ensayos pueden incluir
- 50 ensayos de cultivo celular en los que una muestra de tejido se cultiva en cultivo, y se expone o se pone en contacto con una composición farmacéutica, y se observa el efecto de dicha composición sobre la muestra de tejido. La muestra de tejido, por ejemplo, se puede obtener mediante la recolección de un sujeto. Esta prueba permite la identificación de la terapia terapéuticamente más efectiva (por ejemplo, agente (s) profiláctico (s) o terapéutico (s)) para cada paciente individual. En diversas realizaciones específicas, los ensayos in vitro pueden llevarse a cabo con
- 55 células representativas de tipos de células implicadas en un trastorno (por ejemplo, células epiteliales, células inmunes o pólipos), para determinar si un compuesto o composición de la descripción tiene un efecto deseado, sobre tales tipos de células. Como alternativa al uso de tejido, se pueden usar muestras de tejido o líneas celulares, por ejemplo, líneas celulares cancerosas en ensayos in vitro.

- Las composiciones farmacéuticas y los compuestos de la descripción también se pueden analizar por su capacidad
- 60 para inducir la expresión y / o activación de un producto génico (por ejemplo, proteína celular o ARN) y / o para inducir la transducción de señales en células inmunes, células cancerosas y / o células endoteliales. La inducción de la expresión o activación de un producto génico o la inducción de rutas de transducción de señales en células

inmunes y / o células epiteliales se puede analizar mediante técnicas conocidas por los expertos en la técnica, que incluyen, por ejemplo, ELISA, citometría de flujo, análisis de transferencia Northern, análisis de transferencia Western, ensayos de quinas RT-PCR y ensayos de cambio de movilidad electroforética. Las composiciones y los compuestos de la descripción también pueden analizarse para determinar su capacidad para modular la proliferación celular, incluidas las células inmunes, usando por ejemplo, técnicas conocidas por los expertos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a, incorporación de timidina tritiada, recuentos de células azules de tripano y análisis de clasificación de células activadas por fluorescencia ("FACS"). Las composiciones y compuestos de la descripción también pueden analizarse para determinar su capacidad para inducir citólisis. Las composiciones y compuestos de la descripción también pueden analizarse para determinar su capacidad para inhibir la migración celular, la adhesión celular y la angiogénesis usando técnicas bien conocidas por un experto en la técnica o como se incorporan o describen en el presente documento.

Las composiciones farmacéuticas y los compuestos de la descripción también se pueden probar en sistemas modelo animales adecuados antes de su uso en humanos. Se puede usar cualquier sistema animal bien conocido en la técnica. En una realización específica de la descripción, las composiciones farmacéuticas y los compuestos de la descripción se prueban en un sistema modelo de ratón. En una realización preferida, el ratón es un animal transgénico con una predisposición genética disminuida a los trastornos de las vías respiratorias inducidos por el medio ambiente. Dichos sistemas de modelos animales incluyen, entre otros, ratas, ratones, pollos, vacas, monos, cerdos, perros, conejos, etc. Tales sistemas modelo son ampliamente utilizados y bien conocidos por los expertos en la materia.

Los datos obtenidos de los ensayos de cultivo celular y estudios en animales pueden usarse para formular un intervalo de dosificación de las composiciones farmacéuticas y compuestos de la descripción para uso en humanos. La dosificación de tales agentes se encuentra preferiblemente dentro de un intervalo con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y el método de administración utilizado. Para cualquier agente utilizado en los métodos de la descripción, la dosis terapéuticamente efectiva puede estimarse inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Se puede confirmar una dosis en modelos animales. Dicha información se puede utilizar para determinar con mayor precisión las dosis útiles en humanos. Los niveles en plasma se pueden medir para la absorción sistémica, por ejemplo, mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y radioinmunoanálisis (RIA).

La eficacia para prevenir o tratar un trastorno progresivo como la EPOC puede demostrarse, por ejemplo, detectando la capacidad de las composiciones farmacéuticas y compuestos de la descripción para reducir uno o más síntomas del trastorno progresivo, para reducir el número de células inflamatorias, a reducir la propagación de células inflamatorias, o reducir la pérdida de funciones pulmonares, como por ejemplo, mediante el uso de técnicas y métodos descritos en este documento.

Sin una descripción adicional, se cree que un experto en la materia puede, utilizando la descripción siguiente y los siguientes ejemplos ilustrativos, fabricar y utilizar los compuestos de presente descripción y poner en práctica los métodos reivindicados. La descripción será entendida más completamente por referencia a los siguientes ejemplos. Los siguientes ejemplos, por lo tanto, señalan específicamente realizaciones preferidas de la presente descripción, y no deben interpretarse como limitantes de ninguna manera el resto de la divulgación.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Evaluación de la seguridad, efectos farmacológicos y bioquímicos de la anakinra nebulizada en fumadores sanos

Se realizó un estudio exploratorio, de dosis única, de aumento de dosis en fase I con 18 fumadores sanos. Los 18 sujetos recibieron inhalación nebulizada de anakinra. Los sujetos se separaron en tres (3) grupos de dosis, y las formas de dosificación de anakinra se administraron de la siguiente manera: seis (6) sujetos recibieron un nivel de dosis de 0,75 mg, seis (6) sujetos recibieron un nivel de dosis de 3,75 mg y seis (6) sujetos recibieron un nivel de dosificación de 7 mg. Hubo un intervalo de 14 días entre cada grupo de dosis sucesivas mediante el cual se evaluó la seguridad de cuatro (4) sujetos en el grupo de dosis anterior. La evaluación de seguridad incluyó exámenes físicos, mediciones de signos vitales, evaluaciones de laboratorio clínico, documentación de EA, evaluaciones de electrocardiograma (ECG) y función pulmonar (FEV₁), flujo espiratorio forzado (FEF) de 25-75% y capacidad vital forzada (FVC). La broncoscopia para el punto final farmacológico y bioquímico se realizó en dos (2) sujetos dentro de cada grupo de dosis, después de que los cuatro sujetos (4) en cada grupo de dosis se analizaran para determinar la seguridad. El análisis broncoscópico se realizó independientemente del análisis de seguridad. La duración total del estudio fue de 2,5 meses.

Ejemplo 2

Evaluación de la seguridad y eficacia de Anakinra nebulizada en sujetos con fibrosis quística

Se realizó un estudio de fase II, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de dosis múltiples, con 180 sujetos diagnosticados con fibrosis quística. Ciento treinta y cinco (135) sujetos recibieron inhalación nebulizada de

anakinra y cuarenta y cinco (45) sujetos recibieron placebo como control. Los sujetos fueron separados en cuatro (4) grupos de dosis. Las formas de dosificación de anakinra se administraron de la siguiente manera: cuarenta y cinco (45) sujetos recibieron un nivel de dosificación de 0,75 mg, cuarenta y cinco (45) sujetos recibieron un nivel de dosificación de 3,75 mg y cuarenta y cinco (45) sujetos recibieron un nivel de dosificación de 7,5 mg; el cuarto grupo de cuarenta y cinco (45) sujetos recibió placebo como control. La medicación del estudio se administra una vez al día durante 6 meses. La eficacia del fármaco se determina midiendo desde el inicio, el tiempo de la primera exacerbación y el número de exacerbaciones pulmonares, cambio en la medición espirométrica del volumen espiratorio forzado en uno segundo (FEV₁), cambio en la calidad de vida relacionada con la salud determinada a partir del cuestionario de calidad de vida de fibrosis quística (CFQOL), incidencia acumulada del uso de antibióticos intravenosos (IV), número de hospitalizaciones y número de días de hospitalización, cambio en tomografía computarizada (TC) y el cambio en la elastasa de neutrófilos y los recuentos bacterianos en el esputo inducido. La evaluación de seguridad incluyó el puntaje de la lista de verificación de enfermedades respiratorias agudas (ARIC), la tolerabilidad gastrointestinal (GI), el uso de antibióticos por vía intravenosa, el número de hospitalizaciones, la tomografía computarizada, el cambio en los recuentos bacterianos, los exámenes físicos, las mediciones de signos vitales, las evaluaciones de laboratorio clínico, la documentación de los EA, y evaluaciones de electrocardiograma (ECG). La duración total del estudio es de 16 meses.

Ejemplo 3

Evaluación de la seguridad y la eficacia de Anakinra en sujetos con bronquiolitis obliterante

Se realizó un estudio de fase múltiple, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de dosis múltiples, con 45 sujetos con fibrosis quística diagnosticados con bronquiolitis obliterante. Treinta (30) sujetos recibieron inhalación nebulizada de anakinra y quince (15) sujetos recibieron placebo como control. Los sujetos se separan en tres (3) grupos de dosis. Las formas de dosificación de anakinra se administran de la siguiente manera: quince (15) sujetos recibieron un nivel de dosificación de 3,75 mg y quince (15) sujetos recibieron un nivel de dosificación de 7,5 mg; el tercer grupo de quince (15) sujetos recibió placebo como control. La medicación del estudio se administra una vez al día durante seis (6) meses. La eficacia del fármaco se determina midiendo desde el inicio, la medición espirométrica del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁), las mediciones espirométricas de la capacidad vital forzada (FVC), la puntuación de la lista de verificación de enfermedades respiratorias agudas (ARIC), el cambio en calidad de vida relacionada con la salud determinada a partir del cuestionario de calidad de vida de fibrosis quística (CFQOL), incidencia acumulada del uso de antibióticos intravenosos (IV), número de hospitalizaciones y número de días de hospitalización, cambio en la tomografía computarizada (TC). La evaluación de seguridad incluyó los puntajes ARIC, el uso de antibióticos por vía intravenosa, el número de hospitalizaciones, imágenes de tomografía computarizada, exámenes físicos, mediciones de signos vitales, evaluaciones de laboratorio clínico, documentación de EA y evaluaciones de electrocardiograma (ECG). La duración total del estudio es de 18 meses.

Ejemplo 4

Evaluación de la seguridad y la eficacia de Anakinra nebulizada en sujetos con enfisema

Se realiza un estudio de fase II, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y multicéntrico con 120 sujetos diagnosticados con enfisema. Noventa (90) sujetos recibieron inhalación nebulizada de anakinra y treinta (30) sujetos recibieron placebo como control. Los sujetos se separan en cuatro (4) grupos de dosis. Las formas de dosificación de anakinra se administran de la siguiente manera: treinta (30) sujetos recibieron niveles de dosificación de 0,75 mg, treinta (30) sujetos recibieron niveles de dosis de 3,75 mg, treinta (30) sujetos recibieron niveles de dosis de 7,5 mg; el cuarto grupo de treinta (30) sujetos recibe placebo como control. La medicación del estudio se administra una vez al día durante 12 meses. La eficacia del fármaco se determina midiendo desde el inicio, el tiempo de la primera exacerbación y el número de exacerbaciones pulmonares, el cambio en la densidad pulmonar medida por tomografías computarizadas, las mediciones espirométricas de la capacidad vital forzada (CVF), la lista de verificación de enfermedades respiratorias agudas (Puntaje ARIC), incidencia acumulada del uso de antibióticos intravenosos (IV), número de hospitalizaciones y número de días de hospitalización y el cuestionario respiratorio de St. George que incluye preguntas sobre las funciones pulmonares (FEV₁ y DLCO), índice de masa corporal, capacidad de ejercicio, mortalidad, calidad de vida y seguridad. La duración total del estudio es de 18 a 24 meses.

Ejemplo 5

Uniformidad del contenido

Esta prueba está diseñada para demostrar la uniformidad de la medicación por pulverización (o dosis mínima), de acuerdo con la declaración de la etiqueta, para ser descargada desde el actuador o la boquilla, de un número apropiado (n = aproximadamente 10 desde el comienzo y n = aproximadamente 10 desde el final) de los recipientes de un lote. El propósito principal es asegurar la uniformidad del contenido de rociado dentro del mismo recipiente y entre múltiples recipientes de un lote.

Las técnicas para analizar minuciosamente la pulverización descargada desde el actuador o la boquilla para el contenido de la sustancia del fármaco incluyen múltiples pulverizaciones desde el principio hasta el final de un recipiente individual, entre recipientes y entre lotes de producto farmacéutico. Esta prueba proporciona una

evaluación general del rendimiento de un lote, evaluando la formulación, el proceso de fabricación y la bomba. A lo sumo, se utilizan dos pulverizaciones por determinación, excepto en el caso de que el número de pulverizaciones por dosis mínima especificada en la etiqueta del producto sea uno. Para garantizar una recolección de dosis in vitro reproducible, el procedimiento tendrá controles para los parámetros de actuación (por ejemplo, longitud de carrera, fuerza de actuación). La prueba se realiza con unidades preparadas siguiendo las instrucciones en el etiquetado. La cantidad de sustancia farmacológica entregada desde el actuador o la boquilla se expresa como la cantidad real y como un porcentaje de la declaración de la etiqueta.

Se utilizan los siguientes criterios de aceptación. Sin embargo, se pueden usar enfoques alternativos (por ejemplo, estadísticos) para proporcionar una garantía igual o mayor de la uniformidad del contenido de pulverización. En general, para la aceptación de un lote (1) la cantidad de ingrediente activo por determinación no está fuera del 80 al 120 por ciento de la declaración de la etiqueta para más de 2 de 20 determinaciones (10 desde el principio y 10 desde el final) de 10 recipientes, (2) ninguna de las determinaciones está fuera del 75 al 125 por ciento de la declaración de la etiqueta, y (3) la media para cada una de las determinaciones iniciales y finales no está fuera del 85 al 115 por ciento de la declaración de la etiqueta.

Si no se cumplen los criterios de aceptación anteriores porque 3 a 6 de las 20 determinaciones están fuera del 80 al 120 por ciento de la declaración de la etiqueta, pero ninguna está fuera de 75 hasta el 125 por ciento de la declaración de etiqueta y los medios para cada una de las determinaciones iniciales y finales no están fuera del 85 al 115 por ciento de la declaración de etiqueta, se tomarán muestras de 20 recipientes adicionales para pruebas de segundo nivel. Para el segundo nivel de prueba de un lote, los criterios de aceptación se cumplen si (1) la cantidad de ingrediente activo por determinación no está fuera del 80 al 120 por ciento de la declaración de la etiqueta para más de 6 de las 60 determinaciones, (2) ninguna de las 60 determinaciones está fuera del 75 al 125 por ciento de la declaración de la etiqueta, y (3) los medios para cada una de las determinaciones iniciales y finales no están fuera del 85 al 115 por ciento de la declaración de la etiqueta.

Ejemplo 6

Prueba de distribución del tamaño de partícula

Cuando se prueba la distribución del tamaño de partícula para aerosoles y aerosoles en suspensión y en solución, es importante un control apropiado (p. Ej., Valores de corte de 3 a 4) de la columna suministrada después de la pulverización en condiciones experimentales e instrumentales especificadas. En este ejemplo, se utiliza un método de difracción láser y la distribución del tamaño de gota se controla en términos de intervalos para D10, D50, D90, $\text{span} [(D90-D10) / D50]$, y el porcentaje de gotas de menos de 10 micrómetros es determinado.

Se utiliza un impactador en cascada de etapas múltiples para fraccionar y recolectar gotas / partículas de la formulación de la composición por diámetro aerodinámico a través de impactaciones en serie de etapas múltiples. Dicho dispositivo con todos los accesorios asociados permite la determinación de una distribución de tamaños a lo largo de la dosis completa, incluida, en particular, la pequeña fracción de tamaño de partícula / gota de la dosis. También proporciona información que permite determinar el balance de masa completo de la dosis total etiquetada. Para minimizar las distorsiones y garantizar la reproducibilidad, se estipulan las condiciones para una composición específica, como la calibración del equipo, el caudal, la duración, el tamaño y la forma de la cámara de expansión o el vástago de entrada, y el procedimiento, los accesorios y el adaptador que introducen el aerosol de inhalación en un impactador especificado. Estos parámetros importantes se determinan para obtener un perfil completo de la dosis. Antes de utilizar múltiples impactadores en cascada del mismo diseño, los datos demostrarán la comparabilidad entre las unidades impactadoras.

El análisis aerodinámico de distribución de tamaño de partícula / gota y el balance de masa obtenido (sustancia farmacológica depositada en las superficies desde la entrada al filtro impactador en cascada) se utilizan para determinar la idoneidad del dispositivo con la composición. La masa total de medicamento recolectada en todas las etapas, los accesorios serán monitoreados en una composición dada, y un dispositivo adecuado entregará entre el 85 y el 115 por ciento de la declaración de la etiqueta por pulverización.

Ejemplo 7

Patrón de pulverización y geometría del penacho

Las siguientes pruebas se utilizan para caracterizar el patrón de pulverización y la geometría del penacho al evaluar el rendimiento del dispositivo. Varios factores pueden afectar el patrón de pulverización y la geometría del penacho, incluido el tamaño y la forma de la boquilla, el diseño del dispositivo, el tamaño de la cámara de dosificación y las características de la formulación. La prueba del patrón de pulverización se realiza de forma rutinaria como control de calidad para la liberación del medicamento. La caracterización de la geometría del penacho normalmente se establece durante la caracterización del producto.

En la evaluación del patrón de pulverización, se especifican la distancia de pulverización entre la boquilla y la superficie de recolección, el número de pulverizaciones por patrón de pulverización, la posición y la orientación de la superficie de recolección en relación con la boquilla y el procedimiento de visualización. Los criterios de aceptación

para el patrón de pulverización incluyen la forma (p. ej., elipsoide de densidad uniforme relativa), así como el tamaño del patrón (p. ej., ningún eje es mayor que x milímetros y la relación del eje más largo al más corto debe estar en un intervalo especificado). Los datos se generan para demostrar que la distancia de recolección seleccionada para la prueba del patrón de pulverización proporciona la capacidad discriminatória óptima. La variabilidad en la prueba se controla mediante el uso de un procedimiento de detección específico del producto.

La geometría del penacho se evalúa mediante una variedad de procedimientos (por ejemplo, el método de pliotografía de alta velocidad con flash de secuencia de tiempo, grabación de video y toma de fotografías de diferentes cuadros), todos bien conocidos en la técnica. Las fotografías son de alta calidad. Al monitorear el desarrollo del penacho y para definir la forma, se utilizan dos vistas, a 90 grados entre sí y en relación con el eje del penacho de la pluma de pulverización individual.

Ejemplo 8

Prueba de distribución del tamaño de partícula

Una forma de control que es crítica para los aerosoles por inhalación es la distribución del tamaño de partícula de la dosis administrada. Este parámetro depende de la formulación, la válvula y la boquilla. La distribución óptima del tamaño de partícula aerodinámica para la mayoría de los aerosoles por inhalación se ha reconocido generalmente como del orden de 1 a 5 micras.

Desde el punto de vista farmacéutico, el parámetro más importante para un producto de inhalación suele ser la distribución aerodinámica del tamaño de partícula del aerosol saliente. La distribución del tamaño de partícula aerodinámica está influenciada por las características de la pulverización del producto farmacológico, así como por otros factores, y no está determinada únicamente por el tamaño de las partículas individuales de la sustancia farmacológica suspendidas inicialmente en la formulación.

El procedimiento cuantitativo está determinado por la composición específica de la descripción y validado, si es posible, en términos de su sensibilidad y capacidad para detectar cambios que pueden ocurrir en la distribución.

Cuando se examinan formulaciones de la composición que contiene agentes de suspensión en presencia de sustancia farmacéutica suspendida, y el procedimiento no puede validarse aceptablemente, un método cualitativo y semicuantitativo para el examen de drogas y se usa la distribución agregada del tamaño de partícula del medicamento. Por ejemplo, se utiliza la evaluación microscópica y dicho examen proporciona información y datos sobre la presencia de partículas grandes, cambios en la morfología de las partículas de la sustancia farmacológica, extensión de los aglomerados y crecimiento de cristales.

Ejemplo 9

Prueba de materia particulada

La materia particulada puede originarse durante la fabricación, a partir de componentes de formulación, y del recipiente y componentes de cierre. Los niveles de partículas en el medicamento pueden aumentar con el tiempo, la temperatura y el estrés. Si los datos de estabilidad generados en apoyo de la aplicación demuestran que los niveles de partículas no aumentan con el tiempo, esta prueba de este atributo ocurrirá durante la liberación del lote. En general, los criterios de aceptación incluirán límites para partículas extrañas menores de 10 micrómetros, mayores de 10 micrómetros y mayores de 25 micrómetros. Para obtener una descripción de esta prueba, consulte la USP.

Ejemplo 10

Prueba de contaminantes microbianos

La calidad microbiana se controla mediante métodos apropiados y se verifica mediante pruebas microbianas bien conocidas en la técnica. Para obtener una descripción de esta prueba, consulte el procedimiento en USP. Se utilizan criterios de aceptación para el recuento aeróbico total, el recuento total de levaduras y mohos, y la ausencia de organismos indicadores designados. Las pruebas mostrarán que el medicamento no es compatible con el crecimiento de microorganismos y que la calidad microbiológica se mantiene durante todo el período de vencimiento.

Ejemplo 11

Prueba de pH

Tanto para los aerosoles de solución como de suspensión, se prueba el pH o el pH aparente, según corresponda, de la formulación y se establece un criterio de aceptación apropiado. Para obtener una descripción de esta prueba, consulte la USP.

Ejemplo 12

Prueba de osmolalidad

Para formulaciones que contienen un agente para controlar la tonicidad o para productos que tienen una declaración de etiqueta con respecto a la tonicidad, la osmolalidad de la formulación debe ser probada y controlada en la liberación con un procedimiento apropiado y criterio de aceptación. Para obtener una descripción de esta prueba, consulte la USP.

5 Ejemplo 13

Prueba de viscosidad

Para las formulaciones de la composición que contienen un agente que contribuye a la viscosidad, este parámetro se probará y controlará en la liberación y en la estabilidad con un apropiado procedimiento y criterio de aceptación. Para obtener una descripción de este tipo de prueba, consulte la USP.

10 Ejemplo 14

Etiqueta para el envase

En esta ilustración, una "etiqueta" incluye la siguiente información: nombre establecido del producto farmacéutico, cantidades de la sustancia farmacológica suministrada desde el inhalador o la boquilla, número de dosis de medicación por recipiente, contenido neto (llenado) peso, dosis habitual, excipientes (nombres establecidos), vía de administración, condiciones de almacenamiento recomendadas, incluidas las declaraciones de advertencia sobre temperatura o exposición a la luz, nombre y dirección del fabricante y / o distribuidor, declaración "solo con receta", número de lote, fecha de vencimiento, período de uso una vez que el producto farmacológico se retira del embalaje protector (si corresponde), y las instrucciones sobre la agitación de los productos farmacéuticos en suspensión.

Cuando el dispositivo de administración de las vías respiratorias bajas para la composición se puede reutilizar repetidamente con uno o más depósitos, cada depósito puede etiquetarse por separado. En el caso de etiquetas pequeñas, solo parte de la información mencionada anteriormente debe incluirse en la etiqueta (21 CFR 201.10 (i)). Sin embargo, toda la información de etiquetado requerida por la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (la Ley) y las regulaciones en el Título 21 del Código de Regulaciones Federales deben incluirse en el cartón, recipiente externo, envoltorio y folleto, según corresponda.

25 Ejemplo 15

Prospecto del paquete

El prospecto del paquete incluye la siguiente información que es específica para el dispositivo de administración utilizado:

La dosis de medicamento administrada al paciente se expresa mediante una declaración, como cada dosis administrada (cantidad mcg) de sustancia farmacológica en (cantidad en mg) de suspensión o solución equivalente a (cantidad en mcg) de base de sustancia farmacológica (si corresponde) del actuador o boquilla.

Para formulaciones en suspensión, si la sustancia farmacológica forma solvatos o hidratos, esta formación se especifica claramente con la conversión adecuada para el fármaco activo que se muestra.

Se incluye una lista de todos los excipientes. Las sustancias se identifican por sus nombres establecidos.

35 Se incluye el número de pulverizaciones de cebado antes de usar el dispositivo de administración por primera vez.

Se incluye el número de pulverizaciones de cebado para una unidad que no se ha utilizado durante más de un período especificado.

Se indica el contenido neto (llenado) del peso del recipiente.

40 El número de aerosoles de medicamentos esperados a lo largo de la vida útil del medicamento se indica para cada peso de llenado del recipiente.

Se incluye el color y la apariencia del recipiente, el cierre y los componentes del inhalador. Se proporciona una declaración de que no se puede garantizar la cantidad correcta de medicamento en cada inhalación después de la cantidad etiquetada de dosis de la unidad, aunque la unidad no esté completamente vacía. Además, para los dispositivos reutilizables con cartuchos de repuesto o unidades de recarga, se incluye una declaración de que estas unidades deben desecharse cuando se hayan dispensado los números etiquetados de inhalaciones y esta etiqueta se aplique a estas unidades, no al dispositivo. El dispositivo está etiquetado con un reemplazo apropiado o intervalo de servicio. Las condiciones de almacenamiento están claramente establecidas, incluidas las declaraciones de advertencia sobre la temperatura y la exposición a la luz. También se indica cualquier orientación de almacenamiento preferida. En ciertos casos, cuando un embalaje protector (por ejemplo, envoltura de aluminio) está garantizado para garantizar la calidad del producto y se utiliza para el medicamento, esto se indica claramente.

50 Además, cuando sea apropiado y cuando el contenido del empaque protector no se debe usar después de un

número específico de días (por ejemplo, 2 semanas, 30 días) a partir de la fecha en que se retiró el empaque protector, esto se indica claramente. Se incluye una declaración con respecto a las recomendaciones para agitar, si está justificado (es decir, para productos en suspensión).

Ejemplo 16

5 Instrucciones de uso

Las instrucciones para el paciente incluyen lo siguiente, si corresponde: se incluye conjunto detallado, paso a paso, de instrucciones adecuadamente ilustradas para el uso del paciente. Las figuras incluyen los diversos elementos del sistema de cierre de recipientes. Las instrucciones para el cebado inicial y para la reimpresión de la unidad también se incluyen cuando corresponde. También se incluye una declaración que advierte contra el contacto con los ojos, cuando corresponda. Las condiciones de almacenamiento están claramente establecidas, incluidas las declaraciones de advertencia sobre la temperatura y la exposición a la luz. Se incluye una declaración con respecto a las recomendaciones para agitar, si está justificado (es decir, para productos en suspensión). Se debe anotar cualquier orientación de almacenamiento preferida. Cuando se usa un empaque protector para el medicamento, se incluyen las declaraciones apropiadas de que el contenido del empaque protector no debe usarse después de un número específico de días (por ejemplo, 2 semanas, 30 días) a partir de la fecha en que se retiró el empaque protector. También se incluyen las instrucciones de limpieza adecuadas (si corresponde). Finalmente, se incluye una declaración de que no se puede asegurar la cantidad correcta de medicamento en cada aerosol después de la cantidad etiquetada de aerosoles, incluso si hay evidencia de que la unidad no está completamente vacía. Esta declaración también instruye al paciente a realizar un seguimiento de la cantidad de aerosoles utilizados desde el recipiente a menos que se incorpore un mecanismo de contador en el dispositivo.

Ejemplo 17

Efectos terapéuticos de un inhibidor de citocinas proinflamatorias sobre la inflamación de las vías respiratorias bajas no alérgicas

El siguiente ejemplo ilustra métodos para evaluar los efectos terapéuticos de un inhibidor de citocinas proinflamatorias sobre la inflamación de las vías respiratorias bajas no alérgicas.

Se realiza un ensayo exploratorio de fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en un solo centro con 30 fumadores activos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica leve a moderada. Veinte pacientes recibieron diariamente inhalación nebulizada oral de infliximab (5 mg) durante 60 días, y diez pacientes recibieron solución salina nebulizada oral diariamente.

La EPOC se identifica por la historia, los síntomas clínicos y los hallazgos de laboratorio, incluidos los PFT anormales, la capacidad de ejercicio y el cuestionario validado. Se evaluaron muestras de esputo, síntomas respiratorios, calidad de vida, óxido nítrico exhalado, parámetros de la función pulmonar, hiperreactividad bronquial, gasto de energía en reposo y efectos secundarios. La predisposición alérgica se evalúa mediante pruebas de punción cutánea realizadas con un panel estándar de 10 o más alérgenos comunes en el aire (ALK, Copenhagen, Dinamarca) que incluyen polen, ácaros del polvo doméstico, moho y alérgenos animales. Todos los sujetos con una piel positiva para al menos un alérgeno se consideran alérgicos y separados de los sujetos no alérgicos durante el estudio. Los esteroides se retienen por un mínimo de 6 semanas antes del estudio. Todos los estudios son aprobados por la Junta Institucional de Revisión o Comité de Ética según sea necesario y se obtiene un consentimiento informado por escrito de cada sujeto.

La cuantificación de los números de eosinófilos y neutrófilos en el esputo se realiza contando los números de células teñidas con elastasa de neutrófilos humanos (HNE) (para neutrófilos) y teñidas con EG2 (para eosinófilos) en un área definida de un volumen definido de aspirado. Los resultados se expresan como el número promedio de células por volumen de líquido de lavado.

La cuantificación de las citocinas se realiza utilizando métodos ELISA disponibles comercialmente según las instrucciones de los proveedores. Todos los resultados se normalizan para una proteína BAL / proteína sérica normal.

Los datos obtenidos antes y después del artículo de prueba y los tratamientos de control se comparan usando la prueba no paramétrica de Wilcoxon de intervalo con signo. Se aceptó un valor de $p < 0,05$ para la hipótesis nula que indica una diferencia estadísticamente significativa.

En general, se espera que los sujetos tratados con el artículo de prueba muestren una mejora significativa en las funciones pulmonares, las puntuaciones de los síntomas, la capacidad de ejercicio y la reducción de las células inflamatorias BAL en relación con el tratamiento de referencia y control.

Ejemplo 18

Determinación de condiciones de almacenamiento apropiadas

Estos estudios evalúan la formulación y el sistema de envase y cierre, y la necesidad de un embalaje protector secundario o adicional. Los siguientes cambios se consideran significativos:

un cambio del 5 por ciento desde el valor inicial del ensayo de contenido de fármaco de un lote;

5 El incumplimiento de los criterios de aceptación de estabilidad establecidos, excepto la uniformidad del contenido de dosis y los criterios de distribución del tamaño de partícula;

Para la uniformidad del contenido de la dosis, un cambio del 10 por ciento en la masa de la dosis media (medias inicial, media y final determinadas por separado) en cualquier intervalo de prueba en relación con el valor del punto de tiempo inicial o el incumplimiento de los criterios de aceptación establecidos para la primera nivel de prueba.

10 Para la distribución del tamaño de partícula, generalmente un cambio de más del 10 por ciento en la masa total de partículas finas relevantes (por ejemplo, partículas de menos de 5 micrómetros) dentro de la distribución del tamaño de partícula o un cambio en el perfil de estas partículas.

15 Inicialmente, el medicamento sin embalaje protector o secundario (p. Ej., MDI puede: unidades de blíster canister, DPI medidos por dispositivo) y en ciertos casos sin embalaje primario (p. Ej., Cápsulas para DPI) se almacenan en condiciones aceleradas de (40 °C / 75% HR) y son probados para todos los parámetros de estabilidad en los intervalos de prueba apropiados.

Ejemplo 19

Estabilidad del paquete primario (sin protección)

20 Cuando se considera necesario un embalaje protector secundario o adicional (p. Ej., Envoltura de aluminio) para una composición particular y un medicamento, los datos de estabilidad adecuados de un estudio realizado a un mínimo de 25 °C y 75% de HR se generan en estas unidades sin el paquete de protección para establecer el período de tiempo máximo aceptable que sea apropiado para el uso del paciente después de retirar el embalaje de protección. Se evalúan los productos farmacéuticos recién fabricados y cerca del final del período de vencimiento propuesto.

Ejemplo 20

Ciclos de temperatura

25 Para aerosoles de inhalación de MDI, se realiza un estudio cíclico de temperatura de estrés sobre los efectos de la temperatura y los cambios de humedad asociados en la calidad y el rendimiento del medicamento, bajo los extremos de altas y bajas temperaturas que se pueden encontrar durante el envío y la manipulación. El estudio consta de tres o cuatro ciclos de seis horas por día, entre temperatura de congelación y 40 °C durante un período de hasta seis semanas. Al final de los ciclos predeterminados, las muestras se analizan en busca de parámetros apropiados y se comparan con el medicamento de control. Los análisis de MDIs después de los estudios de ciclo incluyen la distribución del tamaño de partícula, la evaluación microscópica, la apariencia física del contenido, la integridad del componente de la válvula, la uniformidad del contenido de la dosis, el contenido de agua y la tasa de fuga. La apariencia del medicamento MDI se examina para determinar la decoloración del contenido, la evaluación microscópica, la distorsión o el alargamiento de los componentes de la válvula, la obstrucción de la válvula, la corrosión del recipiente y la adherencia del medicamento a las paredes del recipiente o los componentes de la válvula.

Ejemplo 21

Efecto del tiempo de descanso

40 Se lleva a cabo un estudio para determinar el efecto de aumentar el tiempo de descanso en la primera activación de unidades MDI sin imprimación, seguida inmediatamente por la segunda y la tercera actuación. Las unidades de MDI solo se preparan antes del inicio del estudio. Después de descansar durante períodos de tiempo crecientes (p. Ej., 6, 12, 24, 48 horas), se determina la uniformidad del contenido de la primera, segunda y tercera accionamientos (sin cebado) para definir el perfil de medicación por actuación. La prueba se realiza en MDI recipientes que se han almacenado en diferentes orientaciones (es decir, en posición vertical, invertida y / u horizontal).

45 Ejemplo 22

Cebado / Recebado

50 Se realizan estudios para caracterizar el medicamento en términos de requisitos iniciales de cebado y Recebado después de varios períodos de no uso. Se debe determinar el intervalo que puede pasar antes de que el MDI deba ser recebado para administrar la cantidad de medicamento etiquetada, así como el número de actuaciones necesarias para cebar o recebar el MDI.

Ejemplo 23

Efecto del almacenamiento en la distribución del tamaño de partícula

Durante los estudios de estabilidad primaria para aerosoles en suspensión; el efecto del almacenamiento en la distribución del tamaño de partícula desde la actuación inicial hasta el número etiquetado de actuaciones se evalúa para determinar cualquier tendencia.

5 Ejemplo 24

Deposición del medicamento en la boquilla y / o accesorios

La cantidad de medicamento depositada por actuación en la boquilla y cualquier otro accesorio del medicamento se mide y documenta.

Ejemplo 25

10 Instrucciones de limpieza

Se realizan estudios en uso para determinar la frecuencia de limpieza y las instrucciones relacionadas que se incluirán en el etiquetado.

Ejemplo 26

Perfilado de Actuaciones Cerca del Agotamiento del Recipiente

- 15 Se realiza un estudio para determinar los perfiles de la cantidad entregada y la distribución aerodinámica del tamaño de partícula de la sustancia farmacológica de cada actuación individual después del punto en el que se ha dispensado el número de accionamientos etiquetado hasta que ya no haya más actuaciones disponibles.

Ejemplo 27

Efecto de diferentes velocidades de flujo

- 20 Se realiza un estudio para determinar la dosis emitida y la distribución del tamaño de partícula en función de diferentes velocidades de flujo a volumen constante. El volumen total está limitado a dos litros. Este estudio evalúa la sensibilidad del dispositivo a tasas de flujo muy variables que serán generadas por pacientes de diferentes edades y géneros y con diferente gravedad de la enfermedad. Para examinar los efectos de las limitaciones severas del volumen espiratorio forzado de un paciente en un segundo (FEV₁) en tasas de flujo inspiratorio que pueden generarse a través del dispositivo, se utilizan sujetos con EPOC grave y estable.
- 25

Ejemplo 28

Peso del relleno

- 30 Para DPI medidos por dispositivo, el peso de llenado óptimo y mínimo para un tamaño y geometría de depósito determinados se determina y documenta para justificar el sobrellenado propuesto y para garantizar una uniformidad de contenido de dosis uniforme y una distribución del tamaño de partícula a través del número de dosis etiquetadas del dispositivo en condiciones de uso.

Ejemplo 29

Rugosidad del dispositivo

- 35 Para DPI premedidos que pueden reutilizarse repetidamente, se realiza un estudio para establecer las características de rendimiento del DPI (dosis emitida y distribución del tamaño de partículas) a lo largo de la vida útil del dispositivo.

Ejemplo 30

Efectos terapéuticos de un inhibidor proinflamatorio de citocinas sobre la inflamación no alérgica de las vías respiratorias bajas

- 40 El siguiente ejemplo ilustra métodos para evaluar los efectos terapéuticos de un inhibidor proinflamatorio de citocinas sobre la inflamación no alérgica de las vías respiratorias bajas.

Se realiza un ensayo exploratorio de fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en un solo centro con 120 fumadores activos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica leve a moderada. Treinta pacientes reciben diariamente inhalación nebulizada oral de adalimumab (5 mg) durante 120 días; otros treinta pacientes reciben una inhalación oral diaria nebulizada de adalimumab (5 mg) durante 106 días después de una inyección subcutánea de adalimumab (40 mg) 14 días antes; otros treinta pacientes reciben una inhalación oral diaria de adalimumab (5 mg)

45

por vía nebulizada durante 92 días luego de dos inyecciones subcutáneas de adalimumab (40 mg) 28 días antes, y un cuarto grupo de treinta pacientes recibe solución salina nebulizada por vía oral durante 120 días.

5 La EPOC se identifica por la historia, los síntomas clínicos y los hallazgos de laboratorio, incluidos los PFT anormales, la capacidad de ejercicio y el cuestionario validado. Se evaluaron muestras de esputo, síntomas respiratorios, calidad de vida, óxido nítrico exhalado, parámetros de la función pulmonar, hiperreactividad bronquial, gasto de energía en reposo y efectos secundarios. La predisposición alérgica se evalúa mediante pruebas de punción cutánea realizadas con un panel estándar de 10 o más alérgenos comunes en el aire (ALK, Copenhague, Dinamarca) que incluyen polen, ácaros del polvo doméstico, moho; y alérgenos animales. Todos los sujetos con una piel positiva para al menos un alérgeno se consideran alérgicos y separados de los sujetos no alérgicos durante el estudio. Los esteroides se retienen por un mínimo de 6 semanas antes del estudio. Todos los estudios son aprobados por la Junta de Revisión Institucional o el Comité de Ética, según sea necesario, y se obtiene un consentimiento informado por escrito de cada sujeto.

15 La cuantificación de los números de eosinófilos y neutrófilos en el esputo se realiza contando los números de células teñidas con elastasa de neutrófilos humanos (HNE) (para neutrófilos) y teñidas con EG2 (para eosinófilos) en un área definida de un volumen definido de aspirado. Los resultados se expresan como el número promedio de células por volumen de líquido de lavado.

La cuantificación de las citocinas se realiza utilizando métodos ELISA disponibles comercialmente según las instrucciones de los proveedores. Todos los resultados se normalizan para una proteína BAL / proteína sérica normal.

20 Los datos obtenidos antes y después del artículo de prueba y los tratamientos de control se comparan usando la prueba no paramétrica de Wilcoxon de intervalo con signo. Se aceptó un valor de $p < 0,05$ para la hipótesis nula que indica una diferencia estadísticamente significativa.

25 En general, se espera que los sujetos tratados con el artículo de prueba muestren una mejora significativa en las funciones pulmonares, puntajes de síntomas, capacidad de ejercicio y células inflamatorias BAL reducidas en relación con el tratamiento de referencia y control.

30 Se pueden hacer muchas modificaciones y variaciones de esta descripción sin apartarse de su espíritu y alcance, como será evidente para los expertos en la materia. Las realizaciones específicas descritas en este documento se ofrecen solo a modo de ejemplo, y la descripción se limitará solo por los términos de las reivindicaciones adjuntas junto con el alcance completo de equivalentes a los que tienen derecho tales reivindicaciones. Todas las patentes, solicitudes de patentes y publicaciones citadas en esta solicitud se incorporan en este documento como referencia en su totalidad.

REIVINDICACIONES

1. Una cantidad efectiva de un agente que consiste en un inhibidor de IL-1 para usar en el tratamiento del síndrome de bronquiolitis obliterante, en el que el inhibidor de IL-1 es anakinra.
- 5 2. El agente para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente se administra por inhalación o por instilación directa en las vías respiratorias bajas.
3. El agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la cantidad efectiva comprende 0,1 mg a 100 mg del agente.
4. El agente para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho agente se administra a la población de trasplante de médula ósea y pulmón.
- 10 5. Un kit para usar en el tratamiento del síndrome de bronquiolitis obliterante, en el que el kit comprende:
un dispositivo de administración adecuado para la administración directa de una composición farmacéutica a las vías respiratorias bajas; y
una composición farmacéutica que consiste en una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de IL-1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde el inhibidor de IL-1 es anakinra.
- 15 6. El kit de acuerdo con la reivindicación 5, para uso en el tratamiento del síndrome de bronquiolitis obliterante en la población de médula ósea y trasplante pulmonar.
- 20 7. Una composición farmacéutica para usar en el tratamiento del síndrome de bronquiolitis obliterante, en la que la composición es adecuada para la administración directa a las vías respiratorias bajas, y consiste en una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de IL-1, al menos un segundo ingrediente activo, y un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el inhibidor de IL-1 es anakinra,
y en el que el segundo ingrediente activo se selecciona de un grupo que consiste en amilorida, un antibiótico, un antihistamínico, un anticolinérgico, un agente antiinflamatorio, un mucolítico y un esteroide.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para usar en el tratamiento del síndrome de bronquiolitis obliterante en la población de trasplante de médula ósea y pulmón