(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 953 624**

(51) Int. CI.:

A61K 31/164 (2006.01)
A61K 31/728 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2016 E 21153063 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.05.2023 EP 3827819**

(54) Título: **Adelmidrol para su uso en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por una fibrosis anómala del tejido conjuntivo del pulmón**

(30) Prioridad:

30.10.2015 IT UB20154849

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.11.2023

(73) Titular/es:

EPITECH GROUP S.P.A. (100.0%)
Via Egadi 7
20144 Milano (MI), IT

(72) Inventor/es:

DELLA VALLE, FRANCESCO;
DELLA VALLE, MARIA FEDERICA y
CUZZOCREA, SALVATORE

(74) Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

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

Adelmidrol para su uso en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por una fibrosis anómala del tejido conjuntivo del pulmón

Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a adelmidrol para su uso en el tratamiento de enfermedades sensibles al agonismo específico del receptor PPAR-gamma en seres humanos o animales, en el que dichas enfermedades son enfermedades caracterizadas por una fibrosis anómala del tejido conjuntivo del pulmón.

Cualquier objeto no abarcado por las reivindicaciones no forma parte de la invención.

Cualquier referencia de un método de tratamiento de un estado patológico que implique un compuesto farmacéuticamente activo debe entenderse en relación con dicho compuesto para su uso en el tratamiento de dicho estado patológico.

Antecedentes de la técnica

El sistema musculoesquelético es una diana preferente para los procesos inflamatorios surgidos incluso en otros tejidos distintos a dicho sistema (tales como los procesos inflamatorios articulares relacionados con las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) crónicas). A nivel articular, el proceso inflamatorio se cronifica progresivamente y no se resuelve. Asociado a la no resolución de la inflamación intraarticular, se producen algunas alteraciones en la delicada homeostasis del tejido cartilaginoso que consiste principalmente en condrocitos y fibroblastos, dando como resultado la destrucción local gradual de los cartílagos articulares, y hay alteraciones de las delicadas interacciones entre el cartílago articular y el metabolismo del hueso subcondral, hasta procesos de erosión del hueso subcondral. Tales procesos patológicos, que son muy incapacitantes para quienes los afectan, se denominan condropatías articulares o condropatías de las articulaciones.

Las condropatías articulares son enfermedades degenerativas progresivas de los cartílagos articulares relacionadas generalmente, aunque no exclusivamente, con el envejecimiento de los individuos, e incluso cuando la patogenia es de diferente origen (traumática, iatrogénica, desmetabólica, etc.) o asociada con un proceso inflamatorio relacionado principalmente con un órgano diferente que no pertenece al sistema osteoarticular (tal como en el caso de las enfermedades inflamatorias del intestino), el envejecimiento contribuye fuertemente a la progresión de la enfermedad.

Durante la última década, la investigación internacional reservó suma importancia a los mecanismos moleculares que controlan el equilibrio homeostático del tejido del cartílago articular; los resultados en cuanto a protección de los tejidos del cartílago han sido muy escasos hasta ahora, si es que no han estado ausentes.

Recientemente se ha prestado una atención creciente a la expresión y función de un receptor nuclear de gran importancia en la regulación del proceso de resíntesis y degradación de los cartílagos; en particular, se ha explorado con detalle la importancia funcional del receptor PPAR-gamma (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisoma) para garantizar el equilibrio homeostático del compartimento articular. En particular, se ha demostrado cómo animales de experimentación genéticamente desprovistos de PPAR-gamma desarrollan espontáneamente un intenso proceso de degradación de los cartílagos articulares provocado por la hipocelularidad de los condrocitos, la fibrogénesis de los cartílagos y la remodelación del hueso subcondral; en esencia, ahora se confirma que PPAR-gamma es un regulador crítico de la homeostasis de los tejidos del cartílago y su actividad disminuida en las articulaciones contribuye significativamente a acelerar el desarrollo de alteraciones homeostáticas del tejido del cartílago articular y, por tanto, la degradación del mismo que no es suficientemente compensado por los procesos de resíntesis.

Se ha demostrado cómo el receptor PPAR-gamma está fuertemente implicado en enfermedades sistémicas caracterizadas por procesos fibróticos patológicos del tejido conjuntivo, y en particular en la esclerosis sistémica, especialmente de piel y pulmón.

El adelmidrol es un derivado de ácido azelaico (dietanolamida de ácido azelaico) que pertenece, en cuanto a la estructura y al mecanismo de acción, a la familia de las aliamidas: moléculas, con el progenitor palmitoiletanolamida (PEA), cuyas propiedades, tal como se conoce por algún tiempo, pasan principalmente a través de la submodulación de los mastocitos que residen en los diversos distritos de tejido (ALIA, mecanismo de antagonismo de lesión local autacoide).

El documento US 2006/013775 A1 da a conocer un método para tratar la fibrosis pulmonar en el que dicho método comprende administrar, a un paciente que necesita dicho tratamiento, un activador de PPAR-gamma.

Heather F. Lakatos *et al.*: “The Role of PPARs in Lung Fibrosis”, PPAR Research, vol. 2007, 1 de enero de 2007

(01-01-2007), páginas 1-10, EE.UU., ISSN: 1687-4757, DOI: 10.1155/2007/71323 describen el papel de PPAR-gamma en la fibrosis pulmonar.

Sumario de la invención

Por tanto, existe la necesidad de tener un agonista específico altamente seguro del receptor PPAR gamma para el tratamiento de enfermedades mediadas por un mecanismo de acción de este tipo.

Breve descripción de los dibujos (las figuras 1 a 5 y 9 son sólo para referencia).

Figura 1. (A) Imágenes obtenidas por estereomicroscopio sobre el estado de erosión del cartílago interpuesto en la rodilla derecha de cada grupo experimental: control, MIA, adelmidrol 150 pg/25 pl i.a. El análisis se realizó 21 días después de la inducción de la enfermedad. (B) Efecto del tratamiento con adelmidrol 150 pg/25 pl i.a. sobre la lesión erosiva del cartílago interpuesto tras la inyección de MIA, en comparación con MIA y grupos de control tratados con el disolvente;

Figura 2. Imagen de microscopio que muestra el daño tisular en el intestino provocado por la administración de DNBS y la protección otorgada por la administración de adelmidrol;

Figura 3. Un gráfico que muestra los resultados de una evaluación visual del daño tisular en el intestino provocado por la administración de DNBS y la protección dada por la administración de adelmidrol;

Figura 4. Un gráfico que muestra los resultados de la actividad MPO tras el tratamiento con DNBS o DNBS + adelmidrol;

Figura 5. Un gráfico que muestra la variación de peso de los animales tratados con bleomicina y adelmidrol;

Figura 6. Un gráfico que muestra la diferencia entre el peso del pulmón húmedo y el peso del pulmón después de la retirada del agua en animales tratados con bleomicina y adelmidrol y animales no tratados;

Figuras 7 y 8. Gráficos que muestran la distribución de células inflamatorias en BAL en animales tratados con bleomicina y adelmidrol y animales no tratados;

Figura 9. Un gráfico que muestra la dosificación de TNF-α e IL1β en muestras animales tratadas con bleomicina y adelmidrol y muestras animales no tratadas.

Descripción detallada de la invención

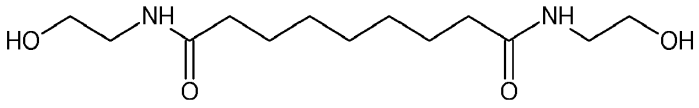
La presente invención se refiere a adelmidrol para su uso en el tratamiento de enfermedades sensibles al agonismo específico del receptor PPAR-gamma en seres humanos o animales, en el que dichas enfermedades son enfermedades caracterizadas por una fibrosis anómala del tejido conjuntivo del pulmón.

La invención surge del sorprendente descubrimiento de que adelmidrol puede actuar eficazmente como agonista específico del receptor PPAR-gamma. A partir de tal hallazgo, es evidente que adelmidrol puede determinar una acción farmacológica en los procesos fibróticos que conducen a la esclerosis sistémica, particularmente de la piel y los pulmones, en modelos animales validados de fibrosis patológica.

Se ha demostrado que adelmidrol puede controlar el proceso fibrótico patológico provocado por agentes dañinos específicos en el animal de experimentación.

Finalmente, se ha visto que adelmidrol actúa sobre el receptor PPAR-gamma de manera específica, habiéndose comprobado que, incluso en la articulación, adelmidrol no puede actuar como agonista de PPAR-alfa.

Adelmidrol es la dietanolamida simétrica de ácido azelaico de fórmula:



Adelmidrol es un producto que puede obtenerse fácilmente por condensación de dos moles de etanolamina con un mol de ácido azelaico en condiciones convencionales para la formación de enlaces amida.

Sección experimental

a) Efecto de adelmidrol administrado sistémicamente sobre la inflamación (referencia)

Se usó el modelo experimental de edema de pata de rata inducido por carragenano.

El modelo experimental de edema de pata inducido por carragenano se indujo mediante la inyección subplantar de una disolución de carragenano (que contenía 50 μl de solución salina estéril que contenía carragenano al 1 %) en la pata derecha del animal (rata).

El volumen del pie se midió a intervalos de tiempo específicos por medio de un pletismómetro (Ugo Basile, Milán, Italia). El aumento de volumen plantar se evaluó como la diferencia entre el valor obtenido en los intervalos de tiempo específicos y el volumen basal (tiempo 0) medido inmediatamente antes de la administración de carragenano.

Las ratas (10 animales por grupo) se dividieron en los siguientes grupos experimentales:

- CAR + disolución fisiológica;
- CAR + adelmidrol (3 mg/kg); adelmidrol se administró i.p. al inyectar CAR;
- CAR + adelmidrol (10 mg/kg); adelmidrol se administró i.p. al inyectar CAR.

Los resultados obtenidos, expresados en porcentaje con respecto al edema producido por el carragenano solo, se muestran en la tabla 1:

TABLA 1	0 min	30 min	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h
Carragenano (CAR)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
CAR+ adelmidrol (3 mg/kg)	101,2	86,7	71,9	72,3	69,8	67,2	67,4
CAR+ adelmidrol (10 mg/kg)	102,6	81,6	68,7	63,8	53,6	49,5	49,5

El tratamiento con adelmidrol dio como resultado una reducción del edema inducido por carragenano con una acción dependiente de la dosis.

b) Efecto de adelmidrol administrado por vía intraarticular sobre la inflamación, el dolor y la erosión de los cartílagos articulares en un modelo animal de lesión articular inducida por yodoacetato de monosodio (MIA) (referencia)

Se realizó un análisis microscópico de la lesión relacionada con el cartílago articular comparando la lesión erosiva del cartílago articular entre los siguientes grupos: animales no tratados con MIA, animales tratados con MIA + disolvente y animales tratados con MIA + disolvente adicionado con adelmidrol. La figura 1A muestra las imágenes más representativas de cada grupo, obtenidas mediante un microscopio estereoscópico. En la imagen correspondiente al animal lesionado por MIA se aprecia una extensa erosión del cartílago, que además permite distinguir el hueso subcondral, a diferencia del animal control cuya articulación se encuentra en excelente estado. La meseta tibial de un animal tratado con adelmidrol 150 pg/25 pl i.a. muestra una clara protección contra la erosión del cartílago. Cada imagen recibió una puntuación de desde 0 hasta 4 (0 = normal; 4 = grado máximo de gravedad de la lesión) expresando la lesión del cartílago articular en cuanto a gravedad creciente (Janusz MJ *et al.* Ostearthritis and Cartilage 2001;9:751-760*)*, tal como se describe por Guingamp *et al.* (Guingamp C. *et al.* Arthritis & Rheumatism 1997; vol. 40 n.º 9: 1670-1679*).*

El análisis cuantitativo (figura 1B) muestra que, tal como se sabe de la bibliografía (Guingamp C *et al.* 1997 y Janusz MJ *et al.* 2001, anteriormente), los animales dañados por MIA muestran un alto grado de erosión del cartílago, en comparación con los animales de control. El análisis muestra que adelmidrol 150 g/25 gl i.a. puede ralentizar notablemente la erosión del cartílago de una manera estadísticamente significativa.

Este experimento demuestra que adelmidrol puede ralentizar notablemente la erosión del cartílago mientras preserva la integridad morfológica y funcional de la articulación.

c) Evidencia de que el efecto de adelmidrol está provocado por agonismo sobre el receptor PPAR-gamma

Con el fin de demostrar que la acción protectora de adelmidrol sobre el dolor está relacionada con el agonismo sobre el receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR-gamma), se estudió el efecto del antagonista del receptor PPAR-gamma, GW9662, en el mismo modelo experimental de edema de pata de rata inducido por carragenano (CAR). El modelo experimental de edema de pata de rata inducido por carragenano es tal como se mostró anteriormente. En este experimento se evaluó el efecto midiendo el tiempo de permanencia de la pata del animal en la placa calefactora, obteniendo así datos porcentuales respecto al control tratado con

carragenano solo.

Las ratas (10 animales por grupo) se dividieron en los siguientes grupos experimentales:

- CAR + disolución fisiológica;
- CAR + GW9662 (1 mg/kg) + adelmidrol (10 mg/kg); GW9662 se administró i.p. 30 min antes de inyectar CAR y adelmidrol (i.p.) al inyectar CAR;
- CAR + adelmidrol (10 mg/kg); adelmidrol se administró i.p. al inyectar CAR.

Los resultados obtenidos, expresados en porcentaje con respecto al edema producido por el carragenano solo, se muestran en la tabla 2:

TABLA 2	0 min	30 min	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h
Carragenano (CAR)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
CAR+GW9662 (1 mg/kg)+adelmidrol (10 mg/kg)	105,2	96,2	102,4	104,1	111,3	114,1	112,5
CAR+adelmidrol (10 mg/kg ip)	107,4	98,5	123,2	134,2	146,8	197,7	175,0

El pretratamiento con GW9662 antagonizó el efecto de adelmidrol anulando así sustancialmente la acción protectora del mismo.

d) Evidencia de que el efecto de adelmidrol no está provocado por un posible agonismo sobre el receptor PPAR-alfa

Con el fin de verificar una posible implicación del receptor PPAR-alfa, el edema inducido por carragenano de las maneras descritas anteriormente se llevó a cabo en ratones con inactivación de PPAR-alfa (PPAR-α-WT y KO).

Los ratones PPAR-α-WT y KO (10 animales por grupo) se dividieron en los siguientes grupos experimentales:

- CAR + disolución fisiológica;
- CAR + adelmidrol (10 mg/kg); adelmidrol se administró i.p. al inyectar CAR.

La ausencia del receptor PPAR-α no alteró la acción protectora de adelmidrol.

Los resultados obtenidos, expresados en porcentaje con respecto al edema producido por el carragenano solo, se muestran en la tabla 3:

TABLA 3	0 min	30 min	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h
Carragenano (CAR) en ratones PPAR-α-WT y KO	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
CAR+adelmidrol (10 mg/kg) en ratones PPAR-α-WT y KO	102,4	81,9	69,2	63,9	55,6	51,4	50,3

Adelmidrol también muestra actividad sobre el edema inducido por carragenano en ratones que carecen genéticamente del receptor PPAR-alfa; por lo tanto, el efecto de adelmidrol no depende del receptor PPAR-alfa.

e) Efecto del adelmidrol administrado por vía oral sobre la lesión del tejido intestinal inducida por la administración local de DNBS (ácido dinitrobenceno sulfónico) (referencia)

Las ratas se anestesiaron con etil éter para asegurar que los animales despertaran después de 4-5 minutos. Se disolvieron 60 mg/ml de DNBS en etanol al 50 % en agua. Se instiló a cada animal una cantidad de 0,25 ml de disolución alcohólica (que contenía 15 mg de DNBS), usando un catéter intrarrectal de silicona de 8 cm de largo hasta llegar al bazo.

Durante el experimento se monitorizó cuidadosamente la posible eyección de la disolución por el recto al despertar el animal, teniéndola en cuenta en la valoración final. La evaluación de la lesión intestinal se realizó tomando, al sacrificio del animal, todo el intestino que se lavó adecuadamente con disolución fisiológica e inmediatamente se examinó al microscopio.

Se administró adelmidrol por vía oral a través de una cánula gástrica en una cantidad de 10 mg/kg disueltos en una disolución acuosa que contenía CMC al 2 % (carboximetilcelulosa).

La lesión del tejido intestinal se cuantificó mediante inspección microscópica por dos observadores diferentes. La cuantificación de la lesión se realizó asignando una puntuación numérica de desde 0 hasta 8 según el siguiente esquema:

0 = sin lesión

1 = hiperemia localizada sin úlceras

2 = úlceras lineales sin inflamación evidente

3 = úlceras lineales con inflamación en un sólo lado

4 = dos o más sitios importantes de inflamación y ulceración con más de 1 cm de extensión

de desde 5 hasta 8 = se sumaba 1 punto por cada centímetro de ulceración además de los 2 cm iniciales.

Los resultados obtenidos están documentados por las imágenes microscópicas en la figura 2 y se dan en el gráfico de la figura 3.

El adelmidrol determina una importante y significativa protección de la mucosa colónica debido al mecanismo de acción (PPAR-gamma) encontrado según la bibliografía.

La determinación de la actividad de la enzima mieloperoxidasa (MPO), que se considera un importante marcador de la actividad de los neutrófilos en el intestino, confirma plenamente el efecto de adelmidrol sobre la mucosa colónica. La prueba se llevó a cabo por el método descrito en la bibliografía (Morampudi V. *et al.* Journal of Visualized Experiments- febrero de 2014; 84:1-8) en animales tratados con DBNS, animales no tratados o animales tratados por vía oral con adelmidrol (10 mg/kg).

Los resultados se muestran en el gráfico de la figura 4. Los resultados muestran claramente la activación de los neutrófilos tras la administración de DNBS y el efecto antiinflamatorio en el tejido intestinal después de la administración de adelmidrol.

f) Efecto de adelmidrol sobre la lesión de tejido pulmonar inducida por la administración de sulfato de bleomicina

Animales usados

Ratones macho CD1 ((CD1(ICR) ratones (25-35 g; Harlan Nossan, Italia) se acomodaron en un entorno controlado y se alimentaron con alimentos y agua convencionales.

Inducción de lesión pulmonar

Usando un catéter (tubo de traqueotomía), los ratones recibieron una única instilación intratraqueal de disolución fisiológica (0,9 %) o solución salina que contenía sulfato de bleomicina (0,1 U/ratón) en un volumen final de 100 μl, y el líquido fue seguido inmediatamente por 300 μl de aire para asegurar también la distribución del mismo en las vías respiratorias distales.

Lavado broncoalveolar (BAL)

Siete días después de la inducción de fibrosis, los ratones se sacrificaron y su tráquea se canuló inmediatamente con un catéter intravenoso de polietileno (Neo Delta Ven. 2, Delta Med, Viadana, Italia) equipado con una jeringa de calibre 24 de 1 ml. Los pulmones se lavaron una vez con 0,5 ml de D-PBS (GIBCO, RU). En 950 de los ratones, el volumen de recuperación supera los 0,4 ml. El fluido BAL se centrifugó a 800 rpm, se retiró el tensioactivo y el sedimento celular se resuspendió en PBS. El número de células en el líquido BAL se obtuvo contando con un hemocitómetro en presencia de azul de tripano. Se prepararon citospinas a partir de las células resuspendidas en PBS. Los portaobjetos se secaron en aire seco y luego se colorearon con Diff-Quick Set Stain (Diff-Quick, Baxter Scientific, Miami, FL). Usando el microscopio óptico, se examinó un total de 400 células de cada muestra en campos elegidos al azar.

Medición del edema pulmonar

El peso de los pulmones húmedos se calculó después de 28 días tras la inyección de bleomicina mediante una escisión cuidadosa del pulmón de los tejidos adyacentes. Los pulmones se expusieron durante 48 horas a 180 ºC y luego se evaluó el peso seco. El contenido de agua pulmonar se calculó como la razón de peso

húmedo con respecto a peso seco.

Ensayo de actividad mieloperoxidasa

La actividad mieloperoxidasa (MPO), un indicador de la acumulación de leucocitos polimorfonucleares (PMN), se determinó tal como se describió anteriormente en homogeneizados de pulmón (Mullane KM *et al.* J of Pharmacological Methods 1985; 14:157-167*).* La tasa de cambio en la absorbancia se midió espectrofotométricamente a 650 nm. La actividad MPO se definió como la cantidad de enzima que degrada 1 μmol de peróxido/min a 37 ºC y se expresó en miliunidades por gramo de tejido húmedo.

Observaciones

Todos los procedimientos relacionados con el tratamiento de los animales se realizaron según las guías aprobadas por el Comité Institucional (IACUC) siguiendo las guías de la Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care (AAALAC). Durante el seguimiento, los animales se inspeccionaron en busca de efectos adversos producidos por la lesión pulmonar. Se realizó una evaluación del consumo de agua y alimento y consecuentemente del peso corporal (analizado diariamente mediante el pesaje de los animales) (Mullane KM *et al.*, 1985, anteriormente).

Resultados:

a) Cambio de peso en los animales.

Se pesaron los animales pertenecientes al grupo tratado con bleomicina (BLM)+vehículo inerte y los pertenecientes al grupo tratado con BLM y adelmidrol en vehículo inerte, y se calculó el cambio de peso en el tercer y octavo día después del inicio del tratamiento con BLM. Los resultados se muestran en el gráfico de la figura 5.

Los animales tratados con BLM y adelmidrol muestran una ganancia de peso corporal significativa, mientras que los tratados con BLM y vehículo inerte solo muestran pérdidas de peso notables.

b) Razón de peso húmedo con respecto a peso seco del pulmón

Con el fin de evaluar el grado de edema pulmonar existente, al final del experimento, incluso en animales no tratados, se llevó a cabo la comparación del peso del pulmón húmedo con el peso del pulmón después de la retirada de agua. Los resultados se muestran en el gráfico de la figura 6.

La diferencia de peso pulmonar entre el órgano fresco y el órgano seco en los animales tratados con BLM y adelmidrol es considerablemente menor que la de los animales tratados con BLM y vehículo inerte solo; adelmidrol no cambia la diferencia en el peso pulmonar entre el órgano fresco y el órgano seco en animales no tratados con BLM.

c) Cambio de células inflamatorias en el líquido de lavado broncoalveolar (BAL)

El lavado broncoalveolar (BAL) se realiza para evaluar la cantidad y el origen de las células inflamatorias reclutadas en el pulmón tras el tratamiento con BLM. Los resultados obtenidos se muestran en los gráficos de las figuras 7 y 8.

La administración de BLM determina un aumento muy importante de células inflamatorias en el pulmón y en particular de macrófagos, neutrófilos y en menor medida de linfocitos, mientras que el recuento de eosinófilos permanece invariable. El tratamiento con adelmidrol reduce el número de macrófagos, neutrófilos y linfocitos de forma muy significativa.

d) Dosificación de citocinas inflamatorias TNF-α e IL1β

TNF-α e IL1β también se consideran marcadores bioquímicos de inflamación y fibrosis del pulmón. Los resultados obtenidos se muestran en el gráfico de la figura 9.

Se encuentran aumentos significativos tanto en TNF-α como en IL1β en el pulmón de animales tratados con BLM en comparación con animales no tratados con BLM. Adelmidrol reduce considerablemente los niveles de ambas citocinas inflamatorias.

Por tanto, es evidente que adelmidrol puede usarse en el tratamiento de enfermedades sensibles al agonismo del receptor PPAR-gamma en seres humanos o animales, concretamente

- esclerosis sistémica de la piel y órganos internos (particularmente, aunque no exclusivamente, del pulmón), caracterizada por fibrosis tisular y disfunción endotelial.

Adelmidrol puede formularse para administración oral, bucal, por inhalación, parenteral, intravítrea, transcutánea, tópica en la córnea, rectal o transdérmica.

Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden encontrarse, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas preparados de manera convencional con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); agentes de carga (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de almidón de sodio); o agentes inhibidores (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden recubrirse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden estar, por ejemplo, en forma de disoluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como productos liofilizados para ser reconstituidos, antes de su uso, con agua u otros vehículos adecuados. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse mediante métodos convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas hidrogenadas comestibles); emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres de aceite, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, metil o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico). La preparación también puede contener convenientemente saborizantes, colorantes y edulcorantes.

Las preparaciones para administración oral pueden formularse adecuadamente para permitir la liberación controlada del principio activo.

Para la administración bucal, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos o pastillas formulados de manera convencional, adaptadas para ser absorbidas en la mucosa bucal. Las formulaciones bucales típicas son comprimidos para administración sublingual.

Para la administración por inhalación, el adelmidrol puede formularse como una disolución acuosa adaptada para formar aerosoles en un aparato adecuado, o en forma de polvo ultrafino (preferiblemente micronizado o ultramicronizado, o comicronizado con excipientes convenientes) adecuado para su uso por inhalación.

El adelmidrol puede formularse para administración parenteral mediante inyección. Las formulaciones para inyección pueden estar en forma de dosis única, por ejemplo, en ampollas, con un conservante añadido. Las composiciones pueden estar en forma de suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes del formulario tales como agentes de suspensión, estabilizadores y/o dispersantes. Alternativamente, el principio activo puede estar en forma de polvo para ser reconstituido antes de su uso con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua esteralizada.

Según la presente invención, el adelmidrol también puede formularse en composiciones rectales tales como óvulos o enemas de retención, por ejemplo, que contengan los componentes básicos de óvulos comunes tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las composiciones descritas anteriormente, el adelmidrol también puede formularse como una preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea, transcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Por tanto, el adelmidrol puede formularse, por ejemplo, con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, en forma de emulsión en un aceite adecuado) o resinas de intercambio iónico, o como derivados mínimamente solubles.

Según la presente invención, la dosis de adelmidrol sugerida para la administración a un hombre (con un peso corporal de aproximadamente 70 kg) es de desde 1 mg hasta 7 g o de desde 10 mg hasta 700 mg del principio activo por dosis unitaria. La dosis unitaria puede administrarse de 1 a 4 veces al día, por ejemplo. La dosis dependerá de la vía de administración seleccionada. Cabe señalar que podrían requerirse continuas variaciones de dosis dependiendo de la edad y el peso del paciente e incluso de la gravedad del cuadro clínico que va a tratarse. La dosis precisa y la vía de administración quedarán en última instancia a discreción del médico o veterinario tratante.

Las formulaciones según la invención pueden prepararse según métodos convencionales, tales como los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, Mack Pub. Co., Nueva York, EE.UU., 17ª edición, 1985.

La invención se describirá ahora adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos de formulaciones.

Ejemplos de formulaciones (ejemplos 1-3, 11 y 14-16 son para referencia)

Ejemplo 1 - Jeringas precargadas con disolución estéril para infiltración intraarticular

Una jeringa precargada de 2 ml contiene:

- Adelmidrol 50 mg
- Disolvente isosmótico tamponado a pH 7,0 c.s. para 2 ml.

Ejemplo 2 - Ampolla estéril para infiltración en pequeñas articulaciones móviles

Un vial de 1 ml contiene:

- Adelmidrol 20 mg
- Disolvente isosmótico tamponado a pH 7,0 c.s. para 1 ml.

Ejemplo 3 - Vial estéril para infiltración intraarticular

Un vial de 5 ml contiene:

- Adelmidrol 40 mg
- Sal de sodio de ácido hialurónico 20 mg
- Disolvente isosmótico tamponado a pH 7,0 c.s. para 5 ml.

Ejemplo 4 - Jarabe para su uso oral

Un frasco de 100 ml contiene:

- Adelmidrol 4000 mg
- Carboximetilcelulosa 3000 mg
- Noveon AA1 150 mg
- Edulcorante 10 mg
- Agua destilada c.s. para 100 ml.

Ejemplo 5 - Granulado para uso veterinario

100 g de gránulos contienen:

- Adelmidrol 6000 mg
- Sorbitol en polvo 400 mg
- Palmitato de sacarosa 20 mg
- Estimulante del apetito para animales 30 mg.

Ejemplo 6 - Comprimidos para uso oral para uso humano o veterinario

Un comprimido contiene:

- Adelmidrol 300 mg
- Celulosa microcristalina 100 mg
- Croscarmelosa de sodio 70 mg

- Polivinilpirrolidona 10 mg
- Estearato de magnesio 4 mg.

Ejemplo 7 - Cápsulas de gelatina dura para uso oral para uso humano o veterinario

Una cápsula contiene:

- Adelmidrol 400 mg.

Ejemplo 8 - Cápsulas de gelatina blanda

Una cápsula contiene:

- Adelmidrol 300 mg
- Aceite vegetal 200 mg
- Lecitina de soja 50 mg.

Ejemplo 9 - Disolución espesa para su uso rectal

Un microenema de 10 ml contiene:

- Adelmidrol 300 mg
- Resveratrol 100 mg
- Transcutol c.s. para 10 ml.

Ejemplo 10 - Disolución inyectable estéril, apirógena

Una ampolla de 2 ml contiene:

- Adelmidrol 200 mg
- Tampón fosfato pH 7,0 c.s. para 2 ml.

Ejemplo 11 - Crema para aplicación local externa en articulaciones

100 g de crema contienen:

- Adelmidrol 2000 mg
- PEG5 esteroles vegetales 4,5 g
- Ácido esteárico 3,0 g
- Alcohol cetoestearílico 3,0 g
- Monoestearato de glicerilo 1,5 g
- Carbopol 940 0,40 g
- Alcohol 2,4-diclorobencílico 0,15 g
- Bronopol 0,05 g
- Agua c.s. para 100,00 g.

Ejemplo 12 - Polvo para inhalación

1,0 g de polvo para inhalación contiene:

- Adelmidrol micronizado (tamaño de partícula 2÷8 micrómetros) 0,60 g
- Lactosa ultrafina 0,40 g.

Ejemplo 13 - Disolución de aerosoles

1,0 ml de disolución de aerosol contiene:

- Adelmidrol 0,40 g
- Polisorbato 80 0,10 g
- Agua destilada c.s. para 1,00 ml.

Ejemplo 14 - Disolución para colirio

10 ml de disolución para colirio contiene:

- Adelmidrol 0,20 g
- Sal de sodio de ácido hialurónico 0,010 g
- Na_2HPO_4 0,0096 g
- NaH_2PO_4 0,00284 g
- Cloruro de sodio 0,070 g
- Agua destilada c.s. para 10,00 ml.

Ejemplo 15 - Disolución para colirio

10 ml de disolución para colirio contiene:

- Adelmidrol 0,15 g
- PEA ultramicronizado 0,0030 g
- Sal de sodio de ácido hialurónico 0,010 g
- Na_2HPO_4 0,0096 g
- NaH_2PO_4 0,00284 g
- Cloruro de sodio 0,070 g
-Agua destilada c.s. para 10,00 ml.

Ejemplo 16 - Pomada oftálmica

10 g de pomada oftálmica contienen:

- Adelmidrol 0,10 g
- Vaselina líquida 1,00 g
- Vaselina filante 8,90 g.

REIVINDICACIONES

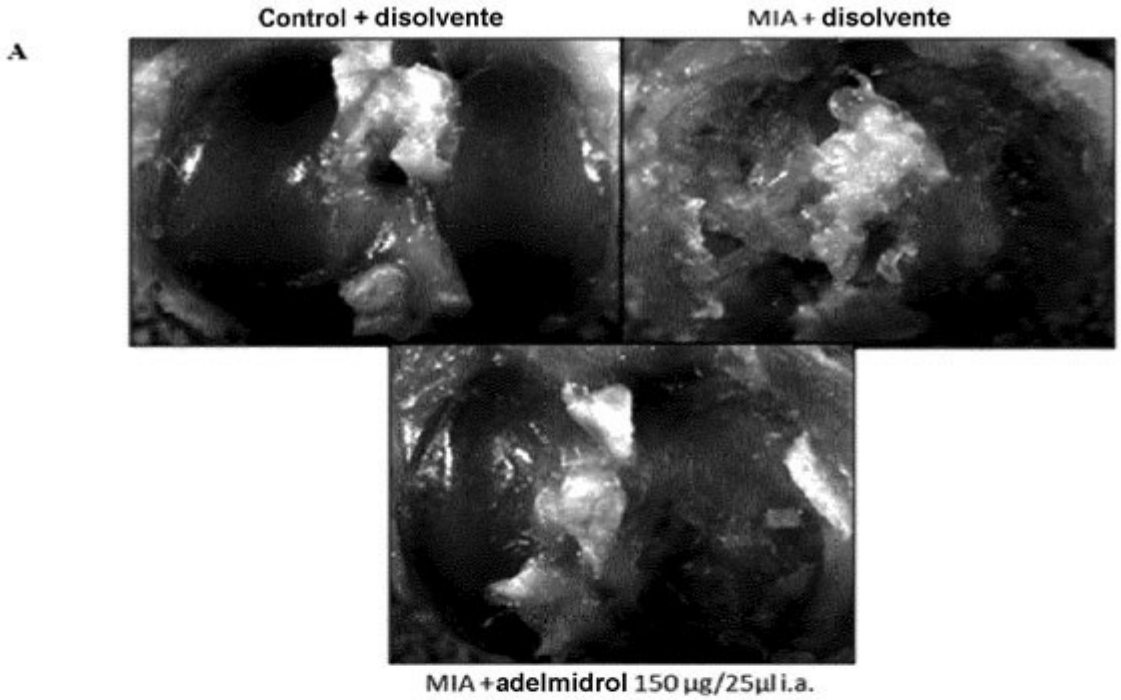
1. Adelmidrol para su uso en el tratamiento de enfermedades sensibles al agonismo específico del receptor PPAR-gamma en seres humanos o animales, en el que dichas enfermedades son enfermedades caracterizadas por una fibrosis anómala del tejido conjuntivo del pulmón.

2. Adelmidrol para su uso según la reivindicación 1, en el que dichas enfermedades son: esclerosis sistémica (ES) del pulmón.

3. Adelmidrol para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que adelmidrol está contenido en una formulación para administración oral, bucal, por inhalación, parenteral, transcutánea, rectal o transdérmica.

4. Adelmidrol para su uso según la reivindicación 3, en el que adelmidrol está contenido en dichas formulaciones en una dosificación de desde 1 mg hasta 7 g o de desde 10 mg hasta 400 mg del principio activo por dosis unitaria.

5. Adelmidrol para su uso según la reivindicación 3 ó 4, en el que adelmidrol está asociado con sal de sodio de ácido hialurónico y/o palmitoiletanolamida, preferiblemente en forma micronizada o ultramicronizada.


A
Control + disolvente
MIA + disolvente
MIA + adelmidrol 150 µg/25µl i.a.

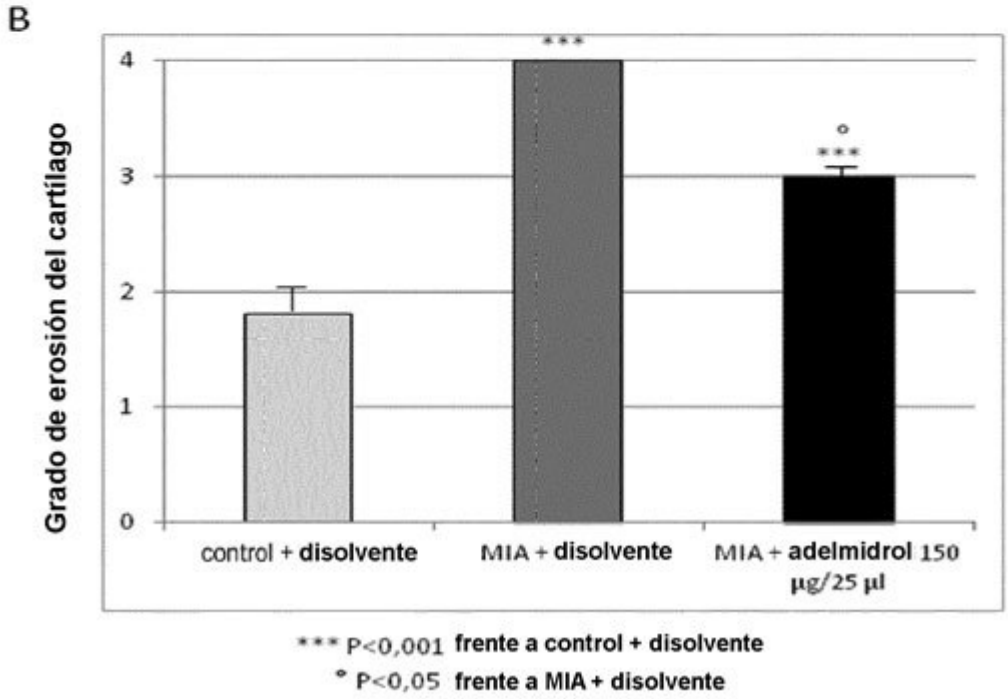

B
Grado de erosión del cartílago
0
1
2
3
4
***
°
***
control + disolvente
MIA + disolvente
MIA + adelmidrol 150 µg/25 µl
*** P<0,001 frente a control + disolvente
° P<0,05 frente a MIA + disolvente

Figura 1

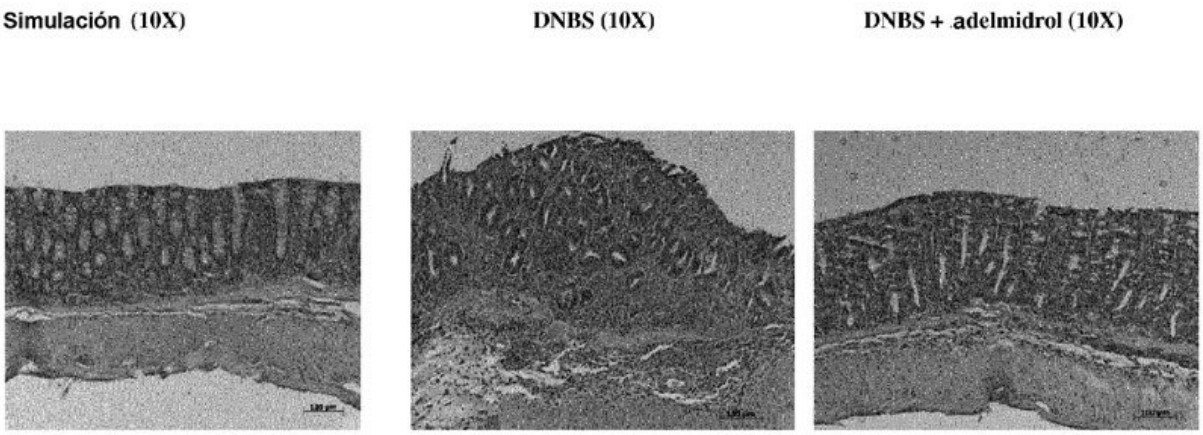


Figura 2

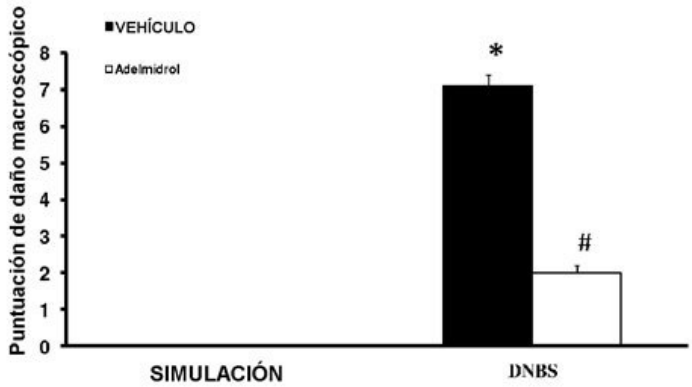


Figura 3

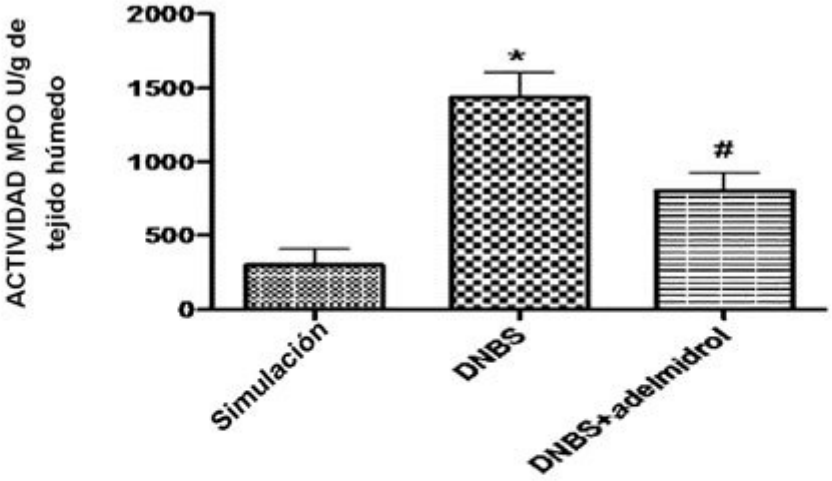


Figura 4

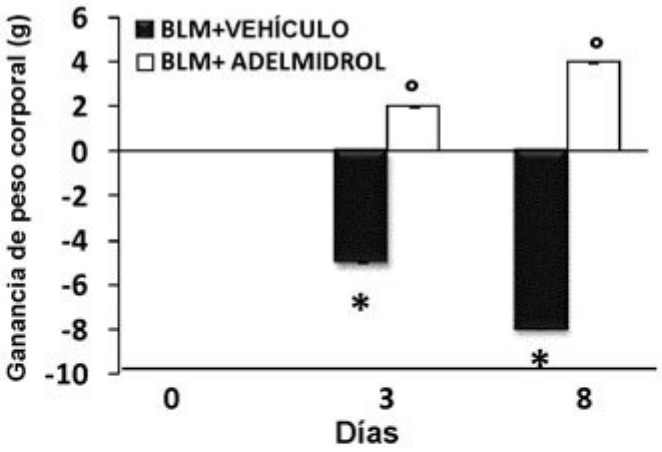


Figura 5

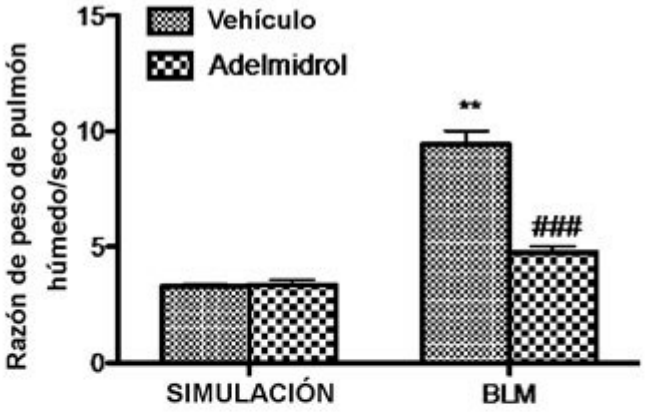


Figura 6

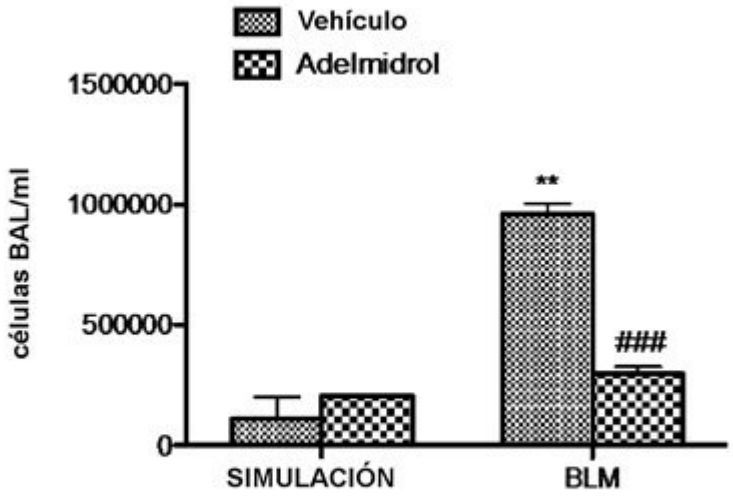


Figura 7

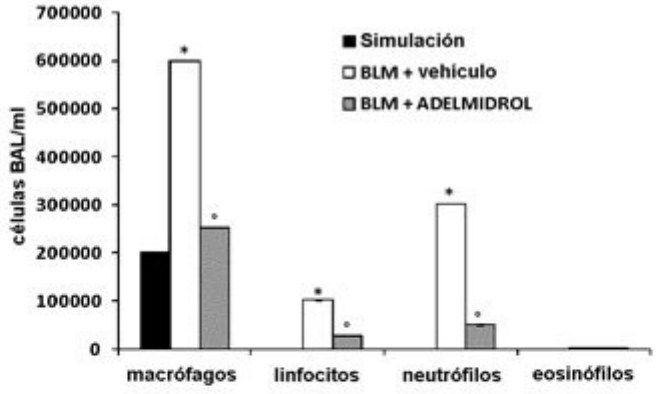


Figura 8

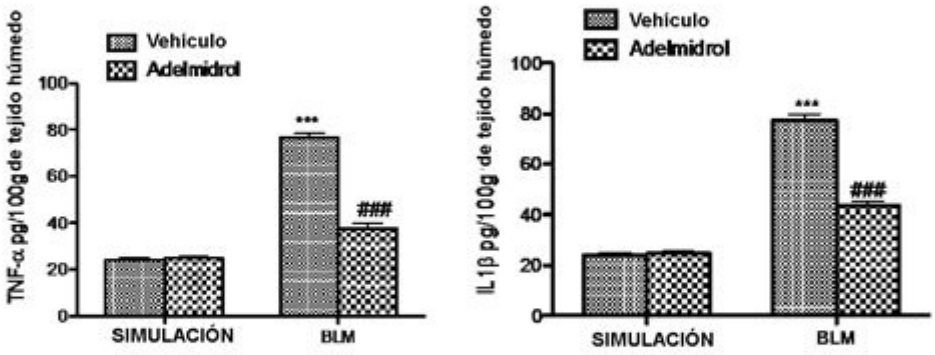


Figura 9