

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 981 316**

51 Int. Cl.:

A61K 31/047 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2018 PCT/EP2018/086182**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2019 WO19122119**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2018 E 18822360 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2024 EP 3727359**

54 Título: **Tratamiento de fibrosis con inositol**

30 Prioridad:

22.12.2017 IT 201700148902

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

08.10.2024

73 Titular/es:

LO.LI. PHARMA S.R.L. (100.0%)

Via Sabatino Gianni 14

00156 Roma (RM), IT

72 Inventor/es:

UNFER, VITTORIO

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 981 316 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

Tratamiento de fibrosis con inositol

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a inositol para el uso en el tratamiento de fibrosis muscular reactiva, por ejemplo fibrosis cardíaca reactiva, en un sujeto. La presente invención se refiere además a composiciones para el uso en métodos para tratar la fibrosis muscular reactiva, por ejemplo fibrosis cardíaca reactiva, administrando inositol a un sujeto.

Antecedentes de la invención

10 La fibrosis, en general, es un proceso de cicatrización que se caracteriza por acumulación de fibroblastos y exceso de deposición de proteínas de la matriz extracelular (ECM), que conduce a una arquitectura y función orgánicas distorsionadas. La formación de un exceso de tejido conectivo fibroso en un órgano o tejido puede producirse en un proceso reactivo o reparador. La fibrosis reactiva es un proceso reversible que aparece en ausencia de necrosis celular funcional (es decir, las células afectadas permanecen vivas), mientras que la fibrosis reparadora está acompañada por formación de cicatrices después de la muerte celular.

15 La desregulación metabólica generalmente está asociada a un estado de inflamación crónica de bajo grado que se ha denominado "metainflamación" (abreviadamente "inflamación metabólica"). Un medio por el cual la metainflamación se asocia con trastornos metabólicos es la expansión de la matriz extracelular (Daniel S. Lark y David H. Wasserman; F1000Research 27(6), 1758, 2017). En trastornos metabólicos, diversos órganos y tejidos pueden verse afectados por fibrosis reactiva, en la que las células funcionales no son sustituidas por fibroblastos, sino que se produce un exceso de deposición de proteínas de la matriz extracelular (ECM) y un aumento de las cantidades de fibroblastos, lo que conduce a una función alterada de órganos y tejidos.

20 Entre los diferentes trastornos metabólicos, el síndrome metabólico (MetS) y la obesidad son causas crecientes de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. El MetS es un factor de riesgo principal de cardiopatía y está definido por los institutos nacionales de salud por tener al menos 3 de las siguientes afecciones: hipertensión, glucosa plasmática en ayunas elevada, obesidad central, triglicéridos elevados o bajo colesterol de lipoproteína de alta densidad. Cada componente del MetS provoca disfunción cardíaca y su combinación conlleva riesgo adicional. Los mecanismos subyacentes a la disfunción cardíaca en el MetS son complejos e incluyen acumulación de lípidos, aumento de fibrosis y rigidez, homeostasis del calcio alterada, disfunción mitocondrial y aumento del estrés oxidativo.

25 El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede perjudicar a la salud. El índice de masa corporal (BMI) es un índice simple de peso por altura que se usa comúnmente para clasificar el sobrepeso y la obesidad en adultos. Se define como el peso de una persona en kilogramos dividido por el cuadrado de su altura en metros (kg/m^2).

30 Para adultos, la OMS define el sobrepeso y la obesidad como sigue: el sobrepeso corresponde a un BMI de $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ hasta, pero no incluyendo, $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ mientras que la obesidad corresponde a un BMI superior o igual a $30 \text{ kg}/\text{m}^2$. La obesidad está asociada con disfunciones metabólicas; la hiperglucemia en ayunas, la resistencia a la insulina y las dislipidemias son muy prevalentes en sujetos obesos y estimulan un estado inflamatorio crónico de bajo grado que está implicado de manera crítica en la remodelación fibrótica.

35 Un conjunto de pruebas asocia tanto el MetS como la obesidad al desarrollo de fibrosis cardíaca, que es un problema de salud global significativo y puede contribuir al aumento de la incidencia de insuficiencia cardíaca, arritmias auriculares y muerte súbita de origen cardíaco en sujetos. El desarrollo de fibrosis miocárdica (es decir, fibrosis cardíaca) está relacionado con un proceso hipertrófico y se caracteriza por una acumulación de colágeno de tipo I y III dentro del espacio intersticial y la adventicia de arterias coronarias intramiocárdicas. Este proceso, que aparece sólo en ausencia de necrosis miocítica, se denomina fibrosis intersticial y perivascular (cada una de las cuales es un tipo de "fibrosis reactiva"). La fibrosis tardía va acompañada de formación de cicatrices después de la muerte miocítica (conocida como "fibrosis reparadora"). Durante el proceso de fibrosis reactiva, el colágeno fibrilar se acumula inicialmente alrededor de las arterias coronarias (fibrosis perivascular) y más tarde comienza a irradiar hacia fuera en espacios intermusculares vecinos (fibrosis intersticial). La ECM fibrótica provoca un aumento de la rigidez e induce una señalización patológica dentro de los cardiomiocitos, lo que da como resultado insuficiencia cardíaca progresiva. Además, la MEC excesiva perjudica el acoplamiento mecanoeléctrico de los cardiomiocitos y aumenta el riesgo de arritmias.

40 Varios procesos moleculares se han involucrado en la regulación de la respuesta metafibrótica, es decir, un desarrollo fibrótico en respuesta a aberraciones o patologías metabólicas: la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la inducción del factor de crecimiento transformante β , el estrés oxidativo, productos finales de glucosilación avanzada (AGE), endotelina-1, señalización de cinasa ro, acciones mediadas por leptina y regulación al alza de proteínas matricelulares (tales como trombospondina-1) desempeñan un papel clave en el desarrollo de fibrosis en modelos de obesidad y disfunción metabólica.

La fibrosis cardíaca puede desempeñar un papel importante en la patogénesis de cardiopatías en pacientes a través de varios mecanismos distintos. En primer lugar, la remodelación miocárdica fibrótica puede perturbar la función diastólica ventricular, contribuyendo al desarrollo de la insuficiencia cardíaca con la fracción de eyección conservada. En segundo lugar, el desarrollo de fibrosis auricular puede predisponer a los sujetos a taquiarritmias auriculares. En tercer lugar, la deposición de colágeno en el miocardio ventricular puede contribuir a un aumento de la incidencia de arritmias ventriculares y muerte súbita observada en individuos dismetabólicos. En cuarto lugar, en algunos pacientes, el desarrollo de cambios fibróticos en el ventrículo derecho puede perturbar la función ventricular correcta. Finalmente, la modulación relacionada con dismetabolismo de la respuesta fibrótica reparadora después de un infarto puede predisponer a estos sujetos al desarrollo de insuficiencia cardíaca posterior al infarto. Así, es probable que la atenuación de la fibrosis tenga profundos efectos beneficiosos en la reducción de la morbilidad y mortalidad de origen cardíaco en sujetos con metabolismo alterado.

La pérdida de peso, conseguida ya sea mediante cirugía bariátrica o mediante dieta, invierte muchas anomalías cardíacas estructurales y funcionales. Sin embargo, en varios estudios, a pesar de una pérdida de peso significativa, las consecuencias funcionales del dismetabolismo persisten. Las estrategias dirigidas a la prevención y el tratamiento de la fibrosis muscular reactiva, en particular la fibrosis cardíaca, pueden ser particularmente valiosas en estos pacientes.

Los inositoles son una familia de hidratos de carbono simples que se encuentran de forma natural en varios alimentos. Los inositoles existen en 9 estereoisómeros posibles, 2 de los cuales se encuentran predominantemente en células eucariotas: mioinositol y D-quirositol. Está bien establecido que el mioinositol y el D-quirositol tienen diferentes papeles que conducen a diferentes funciones dentro de las células. El mioinositol es el precursor del trifosfato de inositol, un segundo mensajero que es responsable de la regulación de muchas hormonas tales como insulina, hormona estimulante del tiroides y hormona foliculoestimulante. El D-quirositol es el producto de conversión del mioinositol, mediante una reacción de epimerización que es unidireccional y dependiente de insulina. El D-quirositol es capaz de regular la acumulación intracelular de glucosa (es decir, la síntesis de glucógeno).

Se ha presentado que la relación fisiológica en plasma de mioinositol y D-quirositol es igual a 40:1 y esta mezcla corresponde a la relación que se ha demostrado que es la más eficaz en varios ensayos clínicos de afecciones tales como el síndrome de ovario poliquístico (PCOS). Hasta ahora, la evidencia clínica del uso de mezclas de mioinositol y D-quirositol se ha relacionado con el tratamiento del PCOS y la diabetes gestacional. Según el conocimiento del solicitante, no se ha presentado nunca ninguna evidencia relacionada con los posibles efectos beneficiosos del inositol o los inositoles sobre la reversión del tejido fibrótico en general o el tratamiento de la fibrosis cardíaca en particular.

El inositol es conocido para el uso en el tratamiento de la fibrosis del tejido mamario (véase V. PASTA ET AL: "An association of boswellia, betaine and myo-inositol (Eumastos) in the treatment of mamographic breast density: a randomized, double-blind study", EUROPEAN REVIEW FOR MEDICAL AND PHARMACOLOGICAL SCIENCES, vol. 19, 2015, páginas 4419-4426).

El documento WO 2011/005886 A1 divulga el uso de inositol en el tratamiento de la fibrosis pulmonar.

El documento US 6 245 755 B1 divulga el tratamiento de fibrosis cardíaca con antagonistas de aldosterona.

Un objeto de esta invención es extender ventajosamente la gama del uso de inositol y mezclas de inositol al tratamiento de afecciones más allá de, por ejemplo, PCOS. La presente invención aborda este objetivo.

Sumario de la invención

Por consiguiente, un aspecto de la invención proporciona inositol para el uso en un método para tratar o prevenir la fibrosis muscular reactiva, por ejemplo fibrosis cardíaca, en un sujeto. Un aspecto adicional de la invención se refiere a una composición para el uso en un método para tratar o prevenir la fibrosis muscular reactiva, por ejemplo fibrosis cardíaca, en un sujeto que lo necesite o que lo necesite potencialmente, comprendiendo dicho método administrar inositol a dicho sujeto.

El solicitante ha descubierto sorprendentemente que en el tratamiento de modelos de ratones con MetS u obesidad con inositol o una mezcla de diferentes isómeros de inositol, se lograron efectos ventajosos en el tratamiento de fibrosis muscular reactiva, especialmente fibrosis cardíaca, en particular fibrosis cardíaca perivascular y fibrosis cardíaca intersticial. Hasta ahora, se sabe que la administración de inositol, o una mezcla de isómeros de inositol, podría usarse para tratar enfermedades tales como PCOS, pero no se sabía o sospechaba que este compuesto o compuestos pudieran ser ventajosos en el tratamiento de otras enfermedades, en particular fibrosis muscular reactiva, especialmente fibrosis cardíaca, y el solicitante es consciente de que no hay hallazgos experimentales de esta naturaleza. La evidencia de la reducción de la fibrosis muscular reactiva, en particular fibrosis cardíaca, en particular fibrosis cardíaca perivascular, fibrosis cardíaca intersticial o fibrosis cardíaca tanto perivascular como intersticial, representa un efecto absolutamente novedoso ventajosamente alcanzable usando inositol, por ejemplo mioinositol, o una mezcla de isómeros de inositol, por ejemplo mioinositol y al menos otro isómero de inositol.

Descripción de las figuras

La Figura 1 muestra, a la izquierda, 4 fotografías de un análisis histológico de tejido cardíaco procedente de ratones preñados representativos usados como modelos para MetS (aumento 40x). A la derecha, la Figura 1 muestra un diagrama de barras que cuantifica las observaciones obtenidas del análisis histológico mostrado, para 5 animales (medición de la media \pm el error estándar). Específicamente, el análisis histológico a la izquierda compara, para fibrosis intersticial (dos fotografías superiores) y perivascular (dos fotografías inferiores) en ratones preñados que sirven como modelo de MetS, el grado de fibrosis cardíaca en ratones que reciben un control de placebo (fotografías de la izquierda) o tratamiento con mioinositol (MI) y D-quirositol (DCI) en una relación en peso respectiva de 40:1 (fotografías de la derecha). El tejido cardíaco sano se muestra en color más oscuro, mientras que el tejido fibrótico enfermo se muestra en color más claro (ilustrado por flechas blancas superpuestas). Como es evidente al comparar los paneles que muestran tejido cardíaco procedente de ratones no tratados (izquierda) y tratados (derecha), tanto la fibrosis intersticial (superior) como perivascular (inferior) son significativamente más pronunciadas en ratones no tratados que en ratones tratados con una mezcla de MI y DCI en una relación en peso respectiva aproximada de 40:1. Los gráficos de barras a la derecha de la Figura 1 cuantifican estos hallazgos para los datos histológicos mostrados para fibrosis perivascular (inferior) y fibrosis intersticial (superior). Con respecto a la fibrosis perivascular (gráfico de barras inferior en la Figura 1 y la Tabla 1 en el Ejemplo 1), el tejido cardíaco fibrótico representaba 19,9% de todo el tejido analizado en el grupo no tratado. Por el contrario, el grupo tratado con una combinación de MI y DCI en una relación en peso respectiva aproximada de 40:1 representaba sólo 4,67% de todo el tejido analizado, correspondiente a una disminución de la fibrosis cardíaca perivascular en aproximadamente 77% en el grupo de tratamiento con respecto al control no tratado. De manera similar, se cuantifican los resultados de un estudio histológico que muestra la disminución en la cantidad de fibrosis cardíaca intersticial entre los grupos de ratones no tratados y tratados, donde el grupo de ratones tratados se trató de manera idéntica a la descrita anteriormente (gráfico de barras superior en la Figura 1 y la Tabla 1 en el Ejemplo 1). Como puede verse en el diagrama de barras superior en la Figura 1, la fibrosis cardíaca intersticial disminuía de 21,1% del tejido cardíaco total analizado en el grupo sin tratar a 2,57% del tejido cardíaco total analizado en el grupo tratado con MI y DCI, correspondiente a una disminución de la fibrosis cardíaca intersticial en aproximadamente 88% con respecto al grupo de control sin tratar.

La Figura 2 muestra, a la izquierda, 4 fotografías de análisis histológicos de tejido cardíaco procedente de ratones representativos usados como modelos para obesidad (aumento 40x). A la derecha, la Figura 2 muestra un diagrama de barras que cuantifica las observaciones obtenidas de los análisis histológicos mostrados para 6 animales (medición de la media \pm el error estándar). Específicamente, el análisis histológico a la izquierda compara, para fibrosis intersticial (dos fotografías superiores) y perivascular (dos fotografías inferiores) en ratones preñados que sirven como modelo de obesidad, el grado de fibrosis cardíaca en ratones que reciben un control de placebo (fotografías de la izquierda) o tratamiento con MI y DCI en una relación en peso respectiva de 40:1 (fotografías de la derecha). El tejido cardíaco sano se muestra en color más oscuro, mientras que el tejido fibrótico enfermo se muestra en color más claro (ilustrado por flechas superpuestas blancas). Como es evidente al comparar los paneles que muestran tejido cardíaco procedente de ratones de control (izquierda) y tratados (derecha), tanto la fibrosis intersticial (superior) como la perivascular (inferior) es significativamente más pronunciada en ratones no tratados que en ratones tratados con una mezcla de MI y DCI en una relación en peso respectiva aproximada de 40:1. Los gráficos de barras a la derecha de la Figura 2 cuantifican estos hallazgos para los datos histológicos mostrados para fibrosis perivascular y fibrosis intersticial a la izquierda de la Figura 2. Con respecto a la fibrosis perivascular (gráfico de barras inferior en la Figura 2 y la Tabla 2 en el Ejemplo 2), en ratones de control el tejido cardíaco fibrótico representaba 19% de todo el tejido analizado en el grupo no tratado. Por el contrario, el grupo tratado con una combinación de MI y DCI en una relación en peso aproximada respectiva de 40:1 representaba sólo 8,52% de todo el tejido analizado, correspondiente a una disminución de la fibrosis cardíaca perivascular en aproximadamente 55% en el grupo de tratamiento con respecto al control no tratado. Con respecto a la fibrosis intersticial (gráfico de barras superior en la Figura 2 y la Tabla 2 en el Ejemplo 2), la fibrosis cardíaca intersticial disminuía desde 11% del tejido cardíaco total analizado en el grupo no tratado hasta 2,35% del tejido cardíaco total analizado en el grupo tratado con MI y DCI, correspondiente a una disminución de la fibrosis cardíaca intersticial en aproximadamente 79% en el grupo de tratamiento con respecto al control no tratado.

Descripción detallada de la invención

Lo siguiente proporciona definiciones de diversos términos y expresiones usados en la presente solicitud para describir la invención. Debe entenderse que las definiciones de términos y expresiones usadas en más de un aspecto o realización de la invención se aplican igualmente a cualquier aspecto o realización de la invención descrita en el presente documento en los que aparezcan esos términos y expresiones. Esto se aplica igualmente independientemente de dónde, es decir, en qué sección, dentro de la presente solicitud, se definan o analicen estos términos.

Además, aunque la presente solicitud mencione realizaciones discretas, debe entenderse que cualquier realización, y las características de la misma, puede combinarse libremente con cualquier otra realización y las características de la misma, incluso en ausencia de una declaración explícita a este efecto. Estas combinaciones de una realización con otra, o de una o más características de una realización cualquiera con una o más características de cualquier otra realización, pertenecen por tanto a la divulgación de la presente solicitud tal como se presenta según entiende el experto. La invención se define por las reivindicaciones. Cualquier materia que se encuentre fuera del alcance de las

reivindicaciones se proporciona solo con fines informativos.

En esta solicitud, el uso del singular (por ejemplo, "un" o "el") puede incluir el plural a menos que se indique específicamente lo contrario. Además, el uso del término "que incluye" así como otras formas gramaticales tales como "incluye" e "incluido", no es limitativo.

5 Según se usa en el presente documento, el término "que comprende" tiene el significado estándar amplio de "que incluye", "que abarca" o "que contiene". Incluye el elemento o los elementos citados explícitamente y también permite, pero no requiere, la presencia de otro elemento o elementos no citados. Además de este significado amplio, según se usa en el presente documento, el término "que comprende" también abarca el significado limitativo "que consiste en", según el cual solo están presentes el elemento o los elementos citados explícitamente y ningún otro. Además, el término "que comprende" también incluye el significado de "que consiste esencialmente en", lo que significa que otro elemento o elementos pueden estar presentes más allá de los citados explícitamente, siempre que el elemento o los elementos adicionalmente presentes no alteren el efecto técnico logrado por el elemento o los elementos citados explícitamente.

15 Según se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" cuando se refiere a un valor particular, por ejemplo, un punto final o puntos finales de un intervalo, abarca y divulga, además del propio valor citado específicamente, una cierta variación alrededor del valor citado específicamente. Una variación de este tipo puede provenir, por ejemplo, de la variabilidad de medición normal, por ejemplo, en el pesaje o reparto de diversas sustancias mediante métodos conocidos por el experto. Se entenderá que el término "aproximadamente" abarca y divulga un intervalo de variabilidad por encima y por debajo y el valor específico indicado, siendo dichos valores porcentuales relativos al propio valor citado específico, como sigue. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 5,0\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 4,9\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 4,8\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 4,7\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 4,6\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 4,5\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y describir la variabilidad de $\pm 4,4\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 4,3\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y describir la variabilidad de $\pm 4,2\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 4,1\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 4,0\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 3,9\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 3,8\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 3,7\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 3,6\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 3,5\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 3,4\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 3,3\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 3,2\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 3,1\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 3,0\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 2,9\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 2,8\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 2,7\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 2,6\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 2,5\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 2,4\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 2,3\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 2,2\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 2,1\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 2,0\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 1,9\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 1,8\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 1,7\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 1,6\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 1,5\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 1,4\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 1,3\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 1,2\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 1,1\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 1,0\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 0,9\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 0,8\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 0,7\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 0,6\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 0,5\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 0,4\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 0,3\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $\pm 0,2\%$. El término "aproximadamente" puede abarcar y divulgar una variabilidad de $0,1\%$. El término "aproximadamente", en referencia al valor citado particular, puede abarcar y divulgar ese mismo valor particular exacto, independientemente de cualquier mención explícita de que se incluya este valor particular exacto; incluso en ausencia de una indicación explícita de que el término "aproximadamente" incluya el valor citado exacto particular, este valor particular exacto aún se incluye en el intervalo de variación creado por el término "aproximadamente", y por lo tanto se divulga. A menos que se indique lo contrario, si el término "aproximadamente" se cita antes del primer punto final de un intervalo numérico, este término se refiere tanto al primer punto final del intervalo como al segundo punto final

del intervalo. Por ejemplo, un intervalo citado de "aproximadamente X a Y" debe leerse como "de aproximadamente X a aproximadamente Y". Lo mismo se aplica para un intervalo citado de relaciones en peso. Por ejemplo, un intervalo citado de relaciones en peso de "aproximadamente X:Y - A:B" debe leerse como una relación en peso de "(aproximadamente X):(aproximadamente Y) - (aproximadamente A):(aproximadamente B)".

- 5 A menos que se indique lo contrario, debe entenderse que la designación de un intervalo en la presente solicitud que usa un guion ("-") que separa dos valores entre paréntesis X e Y, o dos relaciones entre paréntesis, significa y divulga el intervalo especificado en el que se incluyen ambos valores de punto final X e Y. Lo mismo se aplica a un intervalo expresado como "de X a Y". Por consiguiente, debe entenderse de manera equivalente que las expresiones de intervalos como "X - Y", "de X a Y", "desde X hasta Y", "de X - Y" y "desde X - Y" significan y divulgan un intervalo que abarca el valor final X, todos los valores entre X e Y, así como el valor final Y. Por el contrario, debe entenderse que la designación de un intervalo en la presente solicitud que usa la palabra "entre" que precede a dos valores entre paréntesis X e Y, o dos relaciones entre paréntesis, significa y divulga el intervalo especificado en el que se excluyen ambos valores de punto final X e Y, pero se incluyen todos los valores entre los valores de punto final especificados X e Y.
- 10
- 15 Como se ha indicado anteriormente, la presente invención se refiere a inositol para el uso en un método para tratar o prevenir la fibrosis muscular reactiva en un sujeto. En un aspecto relacionado, la presente invención se refiere a una composición para el uso en un método para tratar la fibrosis muscular reactiva en un sujeto que lo necesite o que lo necesite potencialmente, que comprende la etapa de administrar inositol a dicho sujeto. En un aspecto relacionado adicional, la presente invención trata de un uso de inositol en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir la fibrosis muscular reactiva en un sujeto. En algunas realizaciones de los aspectos mencionados anteriormente, la fibrosis muscular reactiva es fibrosis cardíaca. En algunas realizaciones, la fibrosis cardíaca es fibrosis cardíaca perivascular, fibrosis cardíaca intersticial o tanto fibrosis cardíaca perivascular como fibrosis cardíaca intersticial.
- 20

Según se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un mamífero, preferiblemente un ser humano. El sujeto puede necesitar tratar la fibrosis muscular reactiva, por ejemplo, fibrosis cardíaca. En estos casos, esta necesidad se habrá determinado previamente típicamente obteniendo un diagnóstico de fibrosis muscular reactiva, en particular un diagnóstico de fibrosis cardíaca, por ejemplo un diagnóstico de fibrosis cardíaca perivascular, un diagnóstico de fibrosis cardíaca intersticial, o diagnósticos combinados de fibrosis cardíaca tanto perivascular como intersticial. En estos casos, en los que ya existe un diagnóstico o diagnósticos de una afección patológica o afecciones patológicas, la invención según se expone en el presente documento puede ponerse en práctica para tratar la patología existente (por ejemplo, fibrosis reactiva, que es reparable), mientras que simultáneamente se previene el desarrollo de una patología adicional (por ejemplo, fibrosis reactiva y/o fibrosis reparadora). Sin embargo, también se contempla que la materia objeto de la invención según se expone en el presente documento se pueda aplicar a sujetos que se sospecha que tienen una necesidad de la misma. Estos sujetos típicamente no habrán sido diagnosticados previamente de fibrosis muscular reactiva, por ejemplo, fibrosis cardíaca, por ejemplo, fibrosis cardíaca perivascular o fibrosis cardíaca intersticial, y aún así, estos sujetos pueden estar en riesgo de desarrollar esta afección. Por ejemplo, los sujetos con sobrepeso u obesos, los sujetos con un diagnóstico positivo de un estado prediabético o diabético y los sujetos afectados por MetS o más generalmente por dismetabolismos están en riesgo de desarrollar fibrosis muscular reactiva, en particular fibrosis cardíaca. La invención descrita en el presente documento también prevé administrar inositol o inositoles a un sujeto al que no se le ha diagnosticado previamente fibrosis muscular reactiva, por ejemplo fibrosis cardíaca, con el objetivo de inhibir el desarrollo de fibrosis muscular reactiva, en particular fibrosis cardíaca (por ejemplo, adicional).

25

30

35

40

Por consiguiente, según se usa en el presente documento, el término "tratar" o variantes gramaticalmente relacionadas del mismo tales como "tratamiento", "tratando", etc. significa la mejora, incluso temporalmente, que abarca pero no requiere la supresión completa de un estado patológico. En el sentido más amplio, el tratamiento de la fibrosis muscular reactiva, mediante los usos médicos y métodos de tratamiento del presente documento significa lograr al menos una inversión parcial del tejido fibrótico disfuncional a su estado previamente funcional. En particular, el tratamiento en el presente sentido abarca la restauración de la arquitectura y función orgánicas apropiadas en órganos en los que se ha desarrollado tejido fibrótico. Por ejemplo, en el caso de que el órgano sea el corazón, y la fibrosis muscular reactiva sea fibrosis cardíaca, el tratamiento abarcaría la reducción de fibroblastos y proteína de la matriz extracelular (ECM) en tejido fibrótico para restaurar el tejido cardíaco funcional.

45

50

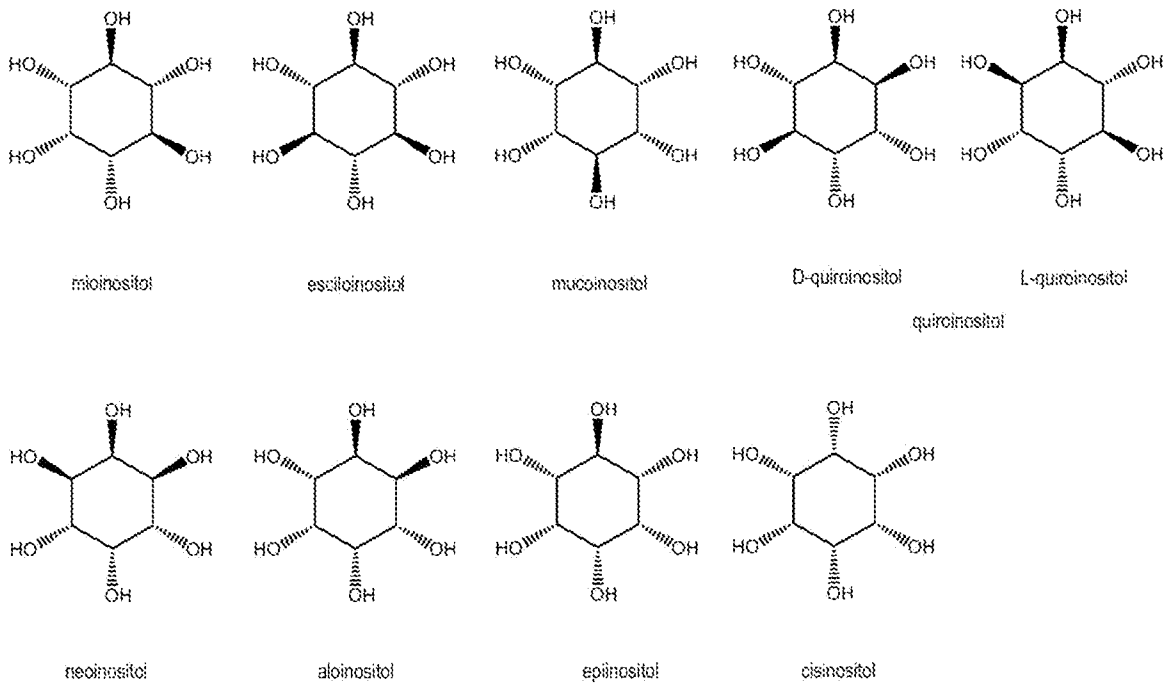
Según se usa en el presente documento, el término "fibrosis muscular reactiva" se refiere a una afección en la que el tejido muscular sano se remodela debido a un daño metabólico crónico para contener cantidades aumentadas de fibroblastos y proteínas de la MEC, conduciendo a una función patológica alterada. En ciertas realizaciones del presente documento, la fibrosis muscular reactiva es fibrosis cardíaca, en la que el tejido muscular es tejido cardíaco. Se entiende que "fibrosis cardíaca" según se usa y divulga en el presente documento indica una subforma de "fibrosis muscular reactiva". Por consiguiente, se debe entender que el término "fibrosis cardíaca" significa y divulga "fibrosis cardíaca reactiva" incluso si no se cita que el término "reactivo" modifique la "fibrosis cardíaca". En ciertas realizaciones del presente documento, la fibrosis cardíaca es fibrosis cardíaca perivascular o fibrosis cardíaca intersticial. En ciertas realizaciones, la fibrosis cardíaca es una combinación de fibrosis cardíaca perivascular y fibrosis cardíaca intersticial.

55

60

Según se usa en el presente documento, el término "prevenir", o variantes gramaticalmente relacionadas del mismo, tales como "prevención", se refiere a contextos en los que los usos médicos y métodos de tratamiento descritos en el presente documento se aplican para evitar la posible, sospechada o esperada aparición de fibrosis muscular reactiva, tal como fibrosis cardíaca. Esta sospecha de que la fibrosis muscular reactiva, tal como fibrosis cardíaca, puede derivarse (incluso en ausencia de un diagnóstico correspondiente) de la anamnesis del sujeto, por ejemplo si el sujeto había sufrido previamente fibrosis muscular reactiva que se había tratado previamente. En este contexto, puede existir una sospecha justificada de que la fibrosis muscular reactiva, por ejemplo, fibrosis cardíaca, tratada previamente pueda reaparecer.

Según se usa en el presente documento, el término "inositol" abarca y divulga la sustancia que tiene la fórmula química $C_6H_{12}O_6$ y una estructura según cualquiera de los 9 isómeros de inositol conocidos, es decir:



En una realización preferida de la presente invención, el inositol es mioinositol (MI). En una realización preferida adicional de la presente invención, el inositol es una combinación de MI y al menos un isómero de inositol diferente del MI (en lo sucesivo "inositol distinto de MI"). En una realización preferida adicional de la presente invención, el inositol incluye D-quirioinositol (DCI). En otra realización preferida de la presente invención, el inositol comprende una combinación de MI y DCI en cualquier relación en peso respectiva.

En una realización, la relación en peso respectiva de MI a DCI (MI:DCI) en una combinación de los mismos puede ser ventajosamente de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 10:1. En una realización adicional, la relación en peso respectiva de MI:DCI en una combinación de los mismos puede estar ventajosamente entre 100:1 y 10:1. En una realización adicional, la relación en peso respectiva de MI:DCI en una combinación de los mismos puede ser ventajosamente de aproximadamente 80:1 a aproximadamente 20:1. En una realización adicional, la relación en peso respectiva de MI:DCI en una combinación de los mismos puede estar ventajosamente entre 80:1 y 20:1. En una realización adicional, la relación en peso respectiva de MI:DCI en una combinación de los mismos puede ser ventajosamente de aproximadamente 60:1 a aproximadamente 30:1. En una realización adicional, la relación en peso respectiva de MI:DCI en una combinación de los mismos puede estar ventajosamente entre 60:1 y 30:1. En una realización adicional, la relación en peso respectiva de MI:DCI en una combinación de los mismos puede ser ventajosamente de aproximadamente 50:1 a aproximadamente 35:1. En una realización adicional, la relación en peso respectiva de MI:DCI en una combinación de los mismos puede estar ventajosamente entre 50:1 y 35:1. En una realización especialmente preferida adicional, la relación en peso respectiva de MI:DCI en una combinación de los mismos puede ser ventajosamente de aproximadamente 40:1 o aproximadamente 10:1. En una realización especialmente preferida adicional, la relación en peso respectiva de MI:DCI en cualquier combinación de los mismos puede ser ventajosamente 40:1 o 10:1.

Según se usa en el presente documento, el término "relación en peso" según se aplica a las cantidades relativas de dos sustancias en, por ejemplo, una composición, indica la relación del peso de un compuesto con respecto al peso de otro compuesto en la composición respectiva. En particular, la relación en peso no tiene en cuenta el peso de ninguna carga, excipiente, diluyente, etc. que, además de las sustancias para las que se especifica la relación en peso, también puede estar presente en la combinación o composición. Como ejemplo particular no vinculante, una composición que comprende una relación en peso de MI:DCI de aproximadamente 40:1 indica una composición en la que, en peso, la cantidad de MI supera a la de DCI en un factor de aproximadamente 40, independientemente del peso de cualquier carga, excipiente, diluyente, etc. adicionales que puedan estar presentes en la composición. En el caso de que una combinación de inositol sea cualquiera que no sea una combinación en forma sólida, una relación en peso específica trata de las cantidades en peso de componentes en esa combinación en su forma sólida correspondiente, antes de la solubilización, emulsificación, suspensión, etc. en la combinación en cuestión. Se entiende que en el caso de una mezcla de diferentes tipos de inositol, el peso de "inositol", por ejemplo en el sentido de cualquiera de las relaciones en peso mencionadas en el presente documento, será la suma de todos los tipos de inositol presentes.

Según se usa en el presente documento, el término "combinación" se refiere al acoplamiento de MI y al menos un inositol distinto de MI con el fin de su coadministración a un sujeto dentro de un régimen de tratamiento dado. Un régimen de tratamiento dado puede comprender múltiples coadministraciones repetidas de inositol y el al menos un inositol distinto de MI durante un transcurso de tiempo predeterminado, por ejemplo, durante 1 mes, durante 2 meses, durante 3 meses, durante 4 meses o durante 5 meses o más, prefiriéndose un transcurso de tiempo de al menos 3 meses. La coadministración de MI y al menos un inositol distinto de MI puede repetirse múltiples veces al día, por ejemplo una vez, dos veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces o más, prefiriéndose una repetición de aproximadamente dos veces al día. Esto es, la coadministración de MI y al menos un inositol distinto de MI se repite durante un espacio de tiempo predeterminado, y la suma de los casos de coadministración durante este espacio de tiempo predeterminado constituye el régimen profiláctico o terapéutico.

El acoplamiento de MI y al menos un inositol distinto de MI que se entiende por una "combinación" de estas dos sustancias no necesita ser físico, ni necesita implicar simultaneidad de administración. La referencia a una "combinación" de MI y al menos un inositol distinto de MI abarca y divulga múltiples posibilidades con respecto a la vía y la cronología de administración de las sustancias respectivas. Se abarca y divulga en el significado de "combinación", por ejemplo, el acoplamiento de MI y al menos un inositol distinto de MI para administración simultánea por la misma vía, administración simultánea por diferentes vías, administración cronológicamente escalonada (es decir, no simultánea) por la misma vía, o administración cronológicamente escalonada (es decir, no simultánea) por diferentes vías. Cualquiera de las vías de administración descritas en el presente documento puede combinarse de cualquier manera, aunque generalmente será preferible que la vía sea oral. Es especialmente preferible la administración simultánea de MI y al menos un inositol distinto de MI por vía oral, por ejemplo cuando el MI y al menos un inositol distinto de MI están presentes en una composición, por ejemplo en una de las composiciones de la invención indicadas en el presente documento, por ejemplo en forma de un comprimido, una cápsula dura, una cápsula de gelatina blanda o un polvo, por ejemplo en forma de un sobre, para ingestión.

La administración simultánea de MI y al menos un inositol distinto de MI por la misma vía podría tomar, por ejemplo, la forma de MI y al menos un inositol distinto de MI que están comprendidos en la misma composición física, administrándose esa composición a, por ejemplo, siendo ingerida por, el sujeto de modo que el MI y al menos un inositol distinto de MI entren en el organismo por la misma vía, por ejemplo, por la vía oral, al mismo tiempo. Sin embargo, también es posible el acoplamiento de MI y al menos un inositol distinto de MI para administración escalonada (es decir, no simultánea) dentro de una coadministración dada, y también se abarca y divulga en el término "combinación". El orden de administración de MI y al menos un inositol distinto de MI no es particularmente importante; la administración cronológicamente escalonada (es decir, no simultánea) de MI y al menos un inositol distinto de MI podría abarcar la administración previa de MI y la administración posterior de al menos un inositol distinto de MI, o la administración previa de al menos un inositol distinto de MI y la administración posterior de MI. Por ejemplo, la administración escalonada (es decir, no simultánea) de MI y al menos un inositol distinto de MI por la misma vía puede tomar la forma de administración oral inicial de al menos un inositol distinto de MI, seguido de la administración oral de MI; el acoplamiento de MI y al menos un inositol distinto de MI de esta manera se encuentra dentro del significado de, y se está divulgado por, "combinación" según se usa en el presente documento. Por el contrario, la administración escalonada (es decir, no simultánea) de MI y al menos un inositol distinto de MI por diferentes vías podría tomar, por ejemplo, la forma de administración oral inicial de al menos un inositol distinto de MI, seguido de la administración de MI mediante, por ejemplo, un supositorio; el acoplamiento de MI y al menos un inositol distinto de MI de tales maneras también se encuentra dentro del significado de, y es divulgado por, "combinación" según se usa en el presente documento.

Según se usa en el presente documento, el término "no simultáneamente" significa que los diferentes isómeros de inositol, por ejemplo, MI y al menos un inositol distinto de MI, por ejemplo, DCI, se administran de una manera cronológicamente escalonada, es decir, en diferentes momentos. La administración se refiere a una coadministración respectiva de estos inositol o inositoles dentro de un régimen más amplio de tratamiento o profilaxis. Por ejemplo, una realización implica administrar MI al sujeto antes de administrar el al menos un inositol distinto de MI al sujeto. Otra realización implica administrar MI al sujeto después de administrar el al menos un inositol distinto de MI al sujeto. Se entiende que esta administración no simultánea indica cualquier caso respectivo de coadministración de diferentes

isómeros de inositol, por ejemplo, MI y al menos un inositol distinto de MI, por ejemplo, DCI, dentro del contexto más amplio del régimen de tratamiento global. Según se menciona en el presente documento, independientemente del orden de administración, esto es, por ejemplo, MI en primer lugar e inositol distinto de MI, por ejemplo DCI, en segundo lugar, o viceversa, la administración combinada respectiva de isómeros de inositol puede ser por la misma o diferentes vías.

En una realización adicional, los diversos isómeros de inositol se administran al sujeto simultáneamente. Según se ha mencionado anteriormente, la administración simultánea de diversos isómeros de inositol puede efectuarse por la misma o diferentes vías. Lo más típicamente, será lo más ventajoso y conveniente efectuar la administración simultánea de múltiples isómeros de inositol por la misma vía, preferiblemente por una vía de administración oral. Esto se logrará lo más a menudo combinando los isómeros de inositol que van a administrarse en la misma composición, por ejemplo en forma de un comprimido, incluyendo pero sin limitarse a un comprimido efervescente, un polvo (especialmente presentado en forma de un sobre), una cápsula dura, una cápsula de gelatina blanda, un jarabe, una oblea, un trocisco o una pastilla para chupar.

No hay restricciones particulares sobre la duración del tiempo entre la administración de MI y al menos un inositol distinto de MI en el caso de que la coadministración esté cronológicamente escalonada, es decir, no sea simultánea, sin embargo, generalmente será lo más eficaz y conveniente que cualquier intermedio entre la administración de MI y al menos un inositol distinto de MI sea breve, acercándose a la simultaneidad, por ejemplo, del orden de minutos. En algunos casos, este intermedio puede extenderse hasta aproximadamente una hora o varias horas entre las administraciones respectivas. En algunos casos, entonces, en el caso de que la coadministración de MI y al menos un inositol distinto de MI esté cronológicamente escalonada, el intermedio entre la administración en algunos casos puede ser de hasta 12 horas. Sin embargo, incluso en el caso de que el MI y al menos un inositol distinto de MI se administren de una manera cronológicamente escalonada, ya sea por la misma o diferentes vías, el término "combinación" significa que se habrá completado una coadministración dada tanto de MI como de al menos un inositol distinto de MI dentro de cualquier régimen, es decir, ambas sustancias se habrán administrado, en el momento en que se produzca la siguiente coadministración respectiva de MI y al menos un inositol distinto de MI (que a su vez puede ser de nuevo tanto simultánea como cronológicamente escalonada por la misma o diferentes vías de una manera correspondiente a o diferente del escalonamiento cronológico y las vías de la coadministración anterior) dentro de que se sigue el mismo régimen.

En el caso de que MI y el al menos un inositol distinto de MI se administren al sujeto simultáneamente, el MI y al menos un inositol distinto de MI están presentes preferiblemente en una composición que comprende el MI y al menos un inositol distinto de MI.

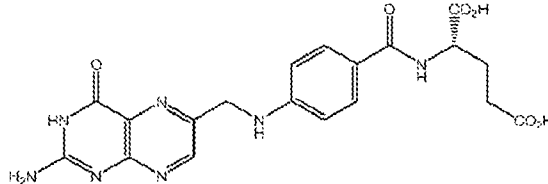
Según se usa en el presente documento, el término "composición" abarca y divulga cualquier entidad física que comprenda o consista en o consista esencialmente en las sustancias citadas respectivas, por ejemplo, que comprenda o consista en o consista esencialmente en el MI y al menos un inositol distinto de MI. La forma física de la composición no está restringida. Por ejemplo, el término "composición" abarca y divulga un polvo en el que las sustancias citadas están presentes cada una en forma de polvo. Como un ejemplo adicional, el término "composición" también abarca y divulga una solución líquida en la que las sustancias citadas están presentes en forma solubilizada. Como un ejemplo adicional, el término "composición" también abarca y divulga una emulsión en la que están presentes las sustancias citadas. Como un ejemplo adicional, el término "composición" también abarca y divulga una suspensión en la que están presentes las sustancias citadas. Como un ejemplo adicional, el término "composición" también abarca y divulga mezclas en las que el MI está en una forma, por ejemplo, un sólido tal como un polvo, mientras que el inositol distinto de MI está en otra forma, por ejemplo, un líquido. En particular, el término "composición" puede ser una "composición farmacéutica" según se define en el presente documento a continuación, y puede formularse para una vía de administración deseada. Según se usa y divulga en el presente documento, el término "composición" también puede ser una composición adecuada para el aporte oral, por ejemplo, en forma de un comprimido, incluyendo, pero sin limitación, un comprimido efervescente o un comprimido de múltiples capas, un polvo, por ejemplo, en forma de un sobre, una cápsula dura, una cápsula de gelatina blanda, un jarabe, una oblea, un trocisco o una pastilla para chupar, un pastilla, por ejemplo, una pastilla de goma, un ungüento o una preparación líquida. En ciertas realizaciones especialmente preferidas de la invención, la "composición" que comprende inositol, por ejemplo MI, solo o en combinación con al menos un inositol distinto de MI, puede estar en forma de una cápsula de gelatina blanda. En ciertas otras realizaciones especialmente preferidas de la invención, la "composición" que comprende inositol, por ejemplo MI, solo o en combinación con al menos un inositol distinto de MI, puede estar en forma de un polvo. El término "composición" también puede ser una composición adecuada para el aporte por una vía no oral, por ejemplo en forma de supositorio, comprimido, cápsula dura, cápsula de gelatina blanda, crema, gel, parche o líquido. Más adelante en la presente memoria se indican formas de dosificación adicionales de la composición, así como vías de administración relacionadas.

En los usos médicos y métodos de tratamiento descritos en el presente documento, se contempla que el inositol pueda administrarse en combinación con una o más sustancias adicionales.

Por ejemplo, el inositol puede administrarse en combinación con una fuente de folato. La inclusión de una fuente de folato para la administración en combinación con el inositol según los usos médicos y métodos de tratamiento indicados en el presente documento puede ser especialmente ventajosa en el caso de fibrosis cardíaca. La ingesta de folato reduce los niveles de homocisteína, y la hiperhomocisteinemia se considera un factor de riesgo independiente para la

5 cardiovascularpatía. Según se usa en el presente documento, el término "fuente de folato" significa cualquier compuesto que, cuando se introduzca en el organismo, proporcione una fuente de folato al organismo. Una de estas fuentes de folato es el ácido fólico que tiene la definición aceptada en la técnica del compuesto de fórmula química $C_{19}H_{19}N_7O_6$ denominado ácido *N*-(4-[[[(2-amino-4-oxo-1,4-dihidropteridin-6-il)metil]amino]benzoil]-L-glutámico (denominación IUPAC ácido (2S)-2-[[4-[(2-amino-4-oxo-1H-pteridin-6-il)metilamino]benzoil]amino]pentanodioico), y

10 que tiene la estructura química:



Una fuente de folato también puede ser el propio folato, por ejemplo, en una de las formas de sal del ácido fólico desprotonado. Otra fuente de folato adecuada es el 5-metiltetrahidrofolato.

En el caso de que el inositol se administre en combinación con una fuente de folato, por ejemplo folato, la relación en peso de inositol:fuentes de folato puede ser aproximadamente 1:0,004. Se entiende que el tipo específico de inositol en la composición de la invención puede ser cualquiera de los isómeros de inositol o mezclas de los mismos indicados anteriormente en el presente documento. Por ejemplo, una realización de los usos médicos y métodos de tratamiento descritos en el presente documento puede implicar la administración combinada de aproximadamente 2000 mg de inositol y aproximadamente 200 µg de ácido fólico. Una realización adicional de los usos médicos y métodos de

15 tratamiento descritos en el presente documento puede implicar la administración combinada de aproximadamente 2000 mg de mioinositol y aproximadamente 200 µg de ácido fólico. Una realización adicional de los usos médicos y métodos de tratamiento descritos en el presente documento puede implicar la administración combinada de una combinación de MI y DCI en cualquier relación en peso, en particular una relación en peso respectiva de MI:DCI de aproximadamente 40:1 y aproximadamente 200 µg de ácido fólico.

Como otro ejemplo, el inositol en los usos médicos y métodos de tratamiento descritos en el presente documento también puede administrarse en combinación con uno o más polifenoles. La inclusión de uno o más polifenoles para la administración en combinación con el inositol según los usos médicos y métodos de tratamiento indicados en el presente documento puede ser especialmente ventajosa si la fibrosis muscular reactiva que va a prevenirse o tratarse es fibrosis cardíaca. Como ejemplo, los polifenoles pueden derivarse de cacao, aceite de oliva, uva y granada. Se sabe que los polifenoles de cacao tienen un efecto positivo sobre la cardiovascularpatía; los polifenoles del aceite de

20 oliva, tales como hidroxitirosoles, son conocidos por potentes efectos antioxidantes y antiinflamatorios, entre otros: se ha presentado la importancia en la protección de lipoproteínas de baja densidad y, en consecuencia, su implicación en la reducción del riesgo de cardiovascularpatía. Por lo tanto, en el caso de que la fibrosis muscular reactiva sea fibrosis cardíaca, cabe esperar que puedan existir otras patologías cardíacas además de la fibrosis cardíaca. En estos contextos, la inclusión de uno o más polifenoles en la administración en combinación con inositol puede representar una manera eficaz de lograr efectos de mejora paralelos.

Como otro ejemplo, el inositol puede administrarse en combinación con uno o más carotenoides. La inclusión de uno o más carotenoides para la administración en combinación con el inositol según los usos médicos y métodos de tratamiento indicados en el presente documento puede ser especialmente ventajosa si la fibrosis muscular reactiva que va a prevenirse o tratarse es fibrosis cardíaca. Los carotenoides pueden reducir el riesgo de cardiovascularpatías evitando la oxidación del colesterol en las arterias. Un posible carotenoide puede ser fucoxantina, un carotenoide específico encontrado en algas marinas pardas, cuya ingesta se ha mostrado que reduce el peso corporal.

Como se ha descrito anteriormente, la presente invención se refiere al tratamiento y prevención de fibrosis muscular reactiva, en particular fibrosis cardíaca. Tipos específicos de fibrosis cardíaca tratables mediante la presente invención incluyen fibrosis cardíaca perivascular y fibrosis cardíaca intersticial. Una composición que comprende inositol, por ejemplo MI solo o en combinación con al menos un inositol distinto de MI, por ejemplo DCI, puede proporcionarse ventajosamente en una forma adecuada para permitir que el inositol o la combinación de inositoles sean absorbidos por el organismo. Como tal, una composición en la que se administra el inositol o la combinación de inositoles generalmente se fabricará según los procedimientos establecidos para la fabricación de productos farmacéuticos.

Por consiguiente, en una realización, la composición de la invención es una composición farmacéutica. Las composiciones de la invención, incluyendo composiciones farmacéuticas, pueden comprender además al menos un ingrediente farmacéuticamente aceptable. Aunque la composición de la invención, incluyendo la composición farmacéutica, puede administrarse por sí misma a un sujeto, se entenderá que añadir uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables más allá del inositol, por ejemplo MI solo o en combinación con al menos un inositol

distinto de MI, puede ser ventajoso para hacer la composición más adecuada para la administración directa a un sujeto mediante una vía predeterminada dada. Por consiguiente, la "composición farmacéutica" puede formularse para comprender, además del inositol o los inositoles, un ingrediente farmacéuticamente aceptable que hace la composición más adecuada o especialmente adecuada para la administración directa a un sujeto por una vía dada, sin tratamiento adicional. Esta idoneidad puede tener relación con un número de vías de administración diferentes, incluyendo la oral, parenteral, transmucosa, vaginal o perivaginal, tópica, transdérmica o intravesical, como se indica adicionalmente a continuación. Cuando están presentes, y a modo de ilustración no limitativa, estos ingredientes, así como su impacto ventajoso sobre la idoneidad de la composición de la invención para diferentes vías de administración se indican a continuación.

5
10 a) Formulación idónea para administración oral

Una composición adecuada para administración oral puede prepararse, envasarse o venderse en forma de una unidad de dosis sólida discreta que incluye un sobre (por ejemplo, un polvo en un sobre), un comprimido, una cápsula dura o blanda, un sello, un trocisco o una pastilla para chupar, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de inositol o inositoles en una proporción como la especificada en el presente documento. Otras formulaciones adecuadas para administración oral incluyen una formulación en polvo o granular, una suspensión acuosa u oleosa, una solución acuosa u oleosa, o una emulsión. Según se usa en el presente documento, un líquido "oleoso" comprende una molécula líquida que contiene carbono que exhibe un carácter menos polar que el agua.

15
20 Se prefiere especialmente que la unidad de dosis sólida discreta de la composición de la invención esté en forma de un polvo, especialmente presentado en forma de un sobre. Según se usa en el presente documento, el término "sobre" se refiere a una bolsa sellada que contiene la composición de la invención. La bolsa puede estar hecha de papel, papel de cera, papel plastificado o una combinación de papel y papel de aluminio. El material del que está formada la bolsa es preferiblemente impermeable a la humedad ambiental y a otros contaminantes atmosféricos potenciales, de modo que, sellando dicha bolsa, la composición de la invención en forma de un polvo contenido en la misma permanece en una forma de flujo libre hasta su uso.

25
30 Un comprimido que comprende el inositol o los inositoles, por ejemplo MI y al menos un inositol distinto de MI en cualquiera de las relaciones en peso anteriores, puede prepararse, por ejemplo, comprimiendo o moldeando el inositol o los inositoles con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos formados por compresión pueden prepararse comprimiendo, en un dispositivo adecuado, inositol o inositoles en una forma de flujo libre tal como una preparación en polvo o granular, opcionalmente mezclada con uno o más de un aglutinante, un lubricante, un excipiente, un agente tensioactivo y un agente dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse, por ejemplo, moldeando, en un dispositivo adecuado, inositol o inositoles, un portador farmacéuticamente aceptable y al menos líquido suficiente para humedecer la mezcla.

35
40 Los excipientes farmacéuticamente aceptables usados en la fabricación de comprimidos incluyen, pero no se limitan a, diluyentes inertes, agentes de granulación y desintegración, agentes aglutinantes y agentes lubricantes. Agentes dispersantes conocidos incluyen, pero no se limitan a, almidón de patata y carboximetilalmidón de sodio. Agentes tensioactivos conocidos incluyen, pero no se limitan a, laurilsulfato de sodio. Diluyentes conocidos incluyen, pero no se limitan a, carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio, hidrogenofosfato de calcio y fosfato de sodio. Agentes de granulación y desintegración conocidos incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz y ácido algínico. Agentes aglutinantes conocidos incluyen, pero no se limitan a, gelatina, goma arábica, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona e hidroxipropilmetilcelulosa. Agentes lubricantes conocidos incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio, ácido esteárico, sílice y talco.

45
Los comprimidos pueden no estar revestidos o pueden revestirse usando métodos conocidos para lograr la desintegración retardada en el tracto gastrointestinal de un sujeto, proporcionando de este modo la liberación y absorción sostenidas del inositol o los inositoles. Después de la ingestión, se liberará ventajosamente una composición antes de pasar al intestino delgado, donde tiene lugar la resorción primaria de inositol. A modo de ejemplo, se puede usar un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para revestir comprimidos. Los comprimidos pueden comprender además un agente edulcorante, un agente aromatizante, un agente colorante, un conservante, o alguna combinación de estos con el fin de proporcionar una preparación farmacéuticamente atractiva y apetitosa.

50
Las cápsulas duras que comprenden el inositol o los inositoles pueden prepararse usando una composición fisiológicamente degradable, tal como gelatina o derivados de celulosa. Estas cápsulas duras comprenden el inositol o los inositoles, y pueden comprender además ingredientes adicionales que incluyen, por ejemplo, un diluyente sólido inerte tal como carbonato de calcio, fosfato de calcio, o caolín.

55
Las cápsulas de gelatina blandas que comprenden el inositol o los inositoles pueden prepararse usando una composición fisiológicamente degradable, tal como gelatina combinada con un plastificante (es decir, glicerol) como componente básico de la cubierta de gelatina blanda. Las cápsulas de gelatina blandas pueden contener un preconcentrado en solución, suspensión o microemulsión líquido o semisólido. La carga de la cápsula blanda comprende el inositol o los inositoles, que puede estar mezclados con agua o un medio oleoso tal como aceite de cacahuete, parafina líquida, aceite de oliva, aceite de soja, aceite de girasol, una lecitina tal como por ejemplo lecitina

de soja o lecitina de girasol, triglicéridos de cadena media, oleato de poliglicerol, cera de abejas, mono- y diglicéridos de ácidos grasos, o combinaciones de cualquiera de los anteriores.

5 Las formulaciones líquidas que son especialmente adecuadas para administración oral pueden prepararse, envasarse y venderse bien en forma líquida o bien en forma de un producto seco destinado a reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de la ingestión.

10 Las suspensiones líquidas pueden prepararse usando métodos convencionales para conseguir la suspensión del ingrediente o los ingredientes activos en un vehículo acuoso u oleoso. Vehículos acuosos incluyen, por ejemplo, agua y solución salina isotónica. Vehículos oleosos incluyen, por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos, alcohol etílico, aceites vegetales tales como aceite de cacahuete, oliva, sésamo o coco, aceites vegetales fraccionados y
 15 ingredientes minerales tales como parafina líquida. Las suspensiones líquidas pueden comprender además uno o más ingredientes adicionales que incluyen, pero no se limitan a, agentes de suspensión, agentes dispersantes o humectantes, agentes emulsionantes, emolientes, conservantes, tampones, sales, aromatizantes, agentes colorantes y agentes edulcorantes. Las suspensiones oleosas pueden comprender además un agente espesante. Agentes de suspensión conocidos incluyen, pero no se limitan a, jarabe de sorbitol, grasas comestibles hidrogenadas, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto, goma arábiga y derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa. Agentes dispersantes o humectantes conocidos incluyen, pero no se limitan a, fosfátidos de origen natural tales como lecitina, productos de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso, con un alcohol alifático de cadena larga, con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol, o con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, estearato de polioxietileno, heptadecaetilenoxietanol, monooleato de polioxietilensorbitol y monooleato de polioxietilensorbitán, respectivamente). Agentes emulsionantes conocidos incluyen, pero no se limitan a, lecitina y goma arábiga. Conservantes conocidos incluyen, pero no se limitan a, para-hidroxibenzoatos de metilo, etilo o n-propilo, ácido ascórbico y ácido sórbico. Agentes edulcorantes conocidos incluyen, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol, sacarosa y sacarina. Los agentes espesantes conocidos para suspensiones oleosas incluyen, por ejemplo, cera de
 25 abejas, parafina dura y alcohol cetílico.

30 Las formulaciones en polvo y granulares de una composición adecuada para aplicación en la presente invención, por ejemplo, una composición farmacéutica, se pueden preparar usando métodos conocidos. Estas formulaciones pueden administrarse directamente a un sujeto, usarse, por ejemplo, para formar sobres o comprimidos, para llenar cápsulas o para preparar una suspensión o solución acuosa u oleosa mediante la adición de un vehículo acuoso u oleoso a la misma. Cada una de estas formulaciones puede comprender además uno o más agentes dispersantes o humectantes, un agente de suspensión y un conservante. También se pueden incluir en estas formulaciones excipientes adicionales, tales como cargas y agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

35 Una composición también puede prepararse, envasarse o venderse en forma de una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal tal como aceite de oliva o cacahuete, un aceite mineral tal como parafina líquida, o una combinación de estos. Estas composiciones pueden comprender además uno o más agentes emulsionantes tales como gomas de origen natural tales como goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural tales como fosfátido de soja o lecitina, ésteres o ésteres parciales derivados de combinaciones de ácidos grasos y anhídridos de hexitol tales como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno tales como monooleato de polioxietilensorbitán. Estas emulsiones también pueden contener ingredientes adicionales que incluyen, por ejemplo, agentes edulcorantes o aromatizantes.

40 Métodos para impregnar o revestir un material con una composición química son conocidos en la técnica, e incluyen, pero no se limitan a, métodos para depositar o unir una composición química sobre una superficie, métodos para incorporar una composición química en la estructura de un material durante la síntesis del material (por ejemplo, tal como con un material fisiológicamente degradable), y métodos para absorber una solución o suspensión acuosa u oleosa en un material absorbente, con o sin secado posterior.

b) Formulación idónea para administración parenteral

45 Para la administración parenteral, una composición que comprende inositol o inosítoles puede formularse para inyección o infusión, por ejemplo, inyección o infusión intravenosa, intramuscular o subcutánea, o para la administración en una dosis en embolada y/o infusión continua. Se pueden usar suspensiones, soluciones o emulsiones en un vehículo oleoso o acuoso, que contiene opcionalmente otros agentes tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión tales como los mencionados anteriormente.

55 Una composición que comprende inositol o inosítoles puede hacerse especialmente adecuada para administración parenteral mediante formulación con un portador farmacéuticamente aceptable, tal como agua estéril o solución salina isotónica estéril. Estas formulaciones pueden prepararse, envasarse o venderse en una forma adecuada para la administración en embolada o para la administración continua. Las formulaciones inyectables pueden prepararse, envasarse o venderse en forma de dosificación unitaria, tal como en ampollas, productos triturables o de otro modo, o en recipientes de múltiples dosis que contienen un conservante. Composiciones especialmente adecuadas para administración parenteral incluyen, pero no se limitan a, suspensiones, soluciones, emulsiones en vehículos oleosos

o acuosos, pastas y formulaciones implantables de liberación sostenida o biodegradables. Estas composiciones pueden comprender además uno o más ingredientes adicionales que incluyen, pero no se limitan a, agentes de suspensión, estabilización o dispersión. En una realización de una composición que es especialmente adecuada para administración parenteral, el ingrediente activo se proporciona en forma seca (por ejemplo, polvo o granular) para reconstitución con un vehículo adecuado (por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos) antes de la administración parenteral de la composición reconstituída.

Una composición adecuada para aplicación en la presente invención puede prepararse, envasarse o venderse en forma de una suspensión o solución acuosa u oleosa inyectable estéril. Esta suspensión o solución puede formularse según la técnica conocida, y puede comprender, además del ingrediente o los ingredientes activos, ingredientes adicionales tales como los agentes dispersantes, agentes humectantes o agentes de suspensión descritos en el presente documento. Estas composiciones inyectables estériles pueden prepararse usando un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable atóxico, tal como agua o 1,3-butanodiol, por ejemplo. Otros diluyentes y disolventes aceptables incluyen, pero no se limitan a, solución de Ringer, solución isotónica de cloruro de sodio y aceites fijos tales como mono- o diglicéridos sintéticos. Otras formulaciones administrables parenteralmente habituales incluyen las que comprenden el ingrediente activo en forma microcristalina, en una preparación liposómica o como un componente de un sistema polimérico biodegradable. Las composiciones para liberación sostenida o implantación pueden comprender materiales poliméricos o hidrófobos farmacéuticamente aceptables tales como una emulsión, una resina de intercambio iónico, un polímero poco soluble o una sal poco soluble.

c) Formulación idónea para administración transmucosa

Una composición que comprende inositol o inositoles, por ejemplo MI y al menos un inositol distinto de MI, puede formularse para que sea adecuada para la administración transmucosa. La formulación puede incluir cualquier sustancia o unidad de dosificación adecuada para la aplicación a tejido mucoso. Por ejemplo, el agente activo seleccionado puede administrarse a la mucosa bucal en un comprimido o parche adhesivo, administrarse sublingualmente colocando una forma de dosificación sólida bajo la lengua, administrarse lingualmente colocando una forma de dosificación sólida sobre la lengua, administrarse nasalmente como gotas o un aerosol nasal, una formulación líquida no aerosolizada, o un polvo seco, colocado dentro o cerca del recto (formulaciones "transrectales"), o administrarse a la uretra como un supositorio, una pomada, o similares.

d) Formulación idónea para administración vaginal o perivaginal

Una composición que comprende inositol o inositoles también puede formularse para que sea especialmente adecuada para administración vaginal o perivaginal. Formas de dosificación adecuadas para este fin pueden incluir supositorios, cremas, pomadas, formulaciones líquidas, pesarios, tampones, geles, pastas, espumas o aerosoles vaginales. El supositorio, la crema, la pomada, la formulación líquida, el pesario, el tampón, el gel, la pasta, la espuma o el aerosol para administración vaginal o perivaginal comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del agente o los agentes activos seleccionados y uno o más portadores atóxicos convencionales adecuados para administración vaginal o perivaginal de fármacos. Las formas vaginales o perivaginales de la presente invención pueden fabricarse usando procedimientos convencionales como, por ejemplo, los divulgados en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, citado anteriormente. La unidad de dosificación vaginal o perivaginal puede fabricarse para que se desintegre rápidamente o durante un período de varias horas. El período para la desintegración completa puede estar en el intervalo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 6 horas, por ejemplo, menos de aproximadamente 3 horas.

e) Formulación idónea para formulaciones tópicas

Una composición que comprende inositol o inositoles también puede formularse para que sea especialmente adecuada para administración tópica. Formas de dosificación adecuadas para este fin pueden incluir cualquier forma adecuada para la aplicación a la superficie corporal, y pueden comprender, por ejemplo, una pomada, una crema, un gel, una loción, una solución, una pasta o similares, y/o pueden prepararse para que contengan liposomas, micelas y/o microesferas. En ciertas realizaciones, las formulaciones tópicas del presente documento son pomadas, cremas y geles.

f) Formulación idónea para administración transdérmica

Una composición que comprende inositol o inositoles también puede formularse para que sea especialmente adecuada para administración transdérmica. Como es conocido por un experto en la técnica, la administración transdérmica implica el aporte de compuestos farmacéuticos a través del paso percutáneo del compuesto a la circulación sistémica del paciente. Esto puede efectuarse, por ejemplo, mediante parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis. También se pueden incorporar en los parches transdérmicos otros componentes además de inositol y lactoalbúmina alfa. Por ejemplo, las composiciones y/o parches transdérmicos pueden formularse con uno o más conservantes o agentes bacteriostáticos que incluyen, pero no se limitan a, hidroxibenzoato de metilo, hidroxibenzoato de propilo, clorocresol, cloruro de benzalconio, y similares. Las formas de dosificación de la composición de la invención para la administración tópica del inositol o los inositoles pueden incluir cremas, aerosoles, lociones, geles, pomadas, gotas oculares, gotas nasales, gotas óticas, y similares. En estas formas de dosificación, los ingredientes

de la composición de la invención se pueden mezclar para formar una crema o loción blanca, suave, homogénea y opaca, con, por ejemplo, alcohol bencílico al 1% o al 2% (p/p) como conservante, una cera emulsionante, glicerina, palmitato de isopropilo, ácido láctico, agua purificada y solución de sorbitol. Además, las composiciones pueden contener polietilenglicol 400. Se pueden mezclar para formar pomadas con, por ejemplo, alcohol bencílico al 2% (p/p) como conservante, vaselina blanca, una cera emulsionante y Tenox II (hidroxianisol butilado, galato de propilo, ácido cítrico, propilenglicol). También se pueden usar para aplicación tópica almohadillas o rollos tejidos de material de vendaje, por ejemplo, gasa, que pueden estar impregnados con las composiciones en forma de solución, loción, crema, pomada u otra forma similar. Las composiciones también pueden aplicarse por vía tópica usando un sistema transdérmico, tal como uno de un adhesivo polimérico de base acrílica con un agente de reticulación resinoso impregnado con la composición y estratificado a un soporte impermeable.

Ejemplos de materiales adhesivos para contacto con la piel adecuados incluyen, pero no se limitan a, polietilenos, polisiloxanos, poliisobutilenos, poliacrilatos, poliuretanos, y similares. Alternativamente, el depósito que contiene fármaco y el adhesivo para contacto con la piel son capas separadas y distintas, con el adhesivo subyacente al depósito que, en este caso, puede bien ser una matriz polimérica como se ha descrito anteriormente o bien ser un depósito de líquido o hidrogel, o adoptar alguna otra forma.

g) Formulación idónea para administración intravesical

El término administración intravesical se usa en el presente documento en su sentido convencional para significar el aporte de un fármaco directamente en la vejiga. Métodos adecuados para administración intravesical se pueden encontrar, por ejemplo, en las Patentes de EE.UU. Nº 6.207.180 y 6.039.967.

El inositol o la combinación de inositoles también se puede administrar según los usos médicos y los métodos de tratamiento descritos en el presente documento en forma de un producto alimenticio o de bebida que comprende el inositol o la combinación de inositoles. El inositol puede ser cualquiera del inositol o las mezclas de inositoles indicados anteriormente en el presente documento, en particular MI, DCI o una mezcla de MI y DCI en cualquier relación en peso, en particular en una relación en peso respectiva de MI:DCI de aproximadamente 40:1.

Según se usa en el presente documento, el término "producto alimenticio" se refiere a una sustancia ingerible que, a la temperatura a la que se almacena e ingiere apropiadamente, está en forma sólida o semisólida, y que se masticará antes de tragar. Según se usa en el presente documento, el término "producto de bebida" se refiere a una sustancia ingerible que, a la temperatura a la que se almacena e ingiere apropiadamente, está en forma líquida de flujo libre, y que no se masticará antes de tragar.

El producto alimenticio puede ser en principio cualquier producto alimenticio que se haya procesado para comprender el inositol o la combinación de inositoles que se va a administrar. En el caso de que se administre una combinación de inositoles, el producto alimenticio comprenderá los inositoles pertinentes en la relación en peso pretendida, tal como una cualquiera de las relaciones en peso para diversos inositoles indicadas en el presente documento. Ejemplos de estos productos alimenticios incluyen una barra alimenticia, tal como una barra de chocolate, una barra de granola, una barra de helado o una barra energética; goma de mascar; un caramelo; un caramelo de menta refrescante; yogur; un gel comestible; una comida preparada, por ejemplo, una comida preparada liofilizada; un producto untable; un pudín; o un producto de fruta procesada tal como un rollo de fruta o una barrita de fruta. Ejemplos de estos productos de bebida incluyen zumo de fruta o bebidas que contienen zumo de fruta, bebidas lácteas, por ejemplo bebidas que contienen leche o bebidas que contienen leche agria, bebidas que contienen lactosuero y bebidas que contienen yogur, bebidas energéticas, refrescos, bebidas de agua aromatizada, etc.

El solicitante ha encontrado que proporcionar una cierta cantidad mínima de inositol en la composición de la invención puede ser ventajoso para asegurar que el efecto terapéutico o profiláctico deseado se pueda lograr en un número razonable de administraciones. Típicamente, el tratamiento o la prevención satisfactorios de fibrosis muscular reactiva, especialmente fibrosis cardíaca, en particular fibrosis cardíaca perivascular, fibrosis cardíaca intersticial o tanto fibrosis cardíaca perivascular como fibrosis cardíaca intersticial, se puede lograr mediante una administración diaria de un total de hasta aproximadamente 6000 mg de inositol o inositoles totales, o aproximadamente 4000 mg de inositol o inositoles totales. Por supuesto, pueden ser necesarios números variables de administraciones combinadas de inositol o inositoles para lograr una administración diaria buscada dada de estos inositol o inositoles, dependiendo de cuánto inositol o inositoles se administren en un caso cualquiera. Sin embargo, desde el punto de vista del impacto de cualquiera de estas administraciones repetidas en la calidad de vida del paciente, puede ser ventajoso asegurar una cantidad mínima de inositol o inositoles en la composición a fin de disminuir correspondientemente el número de administraciones diarias necesarias para alcanzar una cantidad buscada dada de estos inositol o inositoles, por ejemplo la cantidad buscada de inositol o inositoles indicada anteriormente.

Por lo tanto, una realización de los usos médicos y métodos de tratamiento indicados en el presente documento puede implicar administrar tanto como aproximadamente 6000 mg de inositol o inositoles totales en una administración combinada al sujeto. Otra realización de los usos médicos y métodos de tratamiento indicados en el presente documento puede implicar administrar aproximadamente 500 - 4000 mg de inositol o inositoles totales en una administración combinada al sujeto. Otra realización de los usos médicos y métodos de tratamiento indicados en el presente documento puede implicar administrar aproximadamente 1000 - 2000 mg de inositol o inositoles totales en

una administración combinada al sujeto. Otra realización de los usos médicos y métodos de tratamiento indicados en el presente documento puede implicar administrar aproximadamente 2050 mg de inositol o inositoles totales al sujeto en una administración combinada (por ejemplo, en forma de un polvo, por ejemplo, proporcionado en un sobre, por ejemplo, constituido por aproximadamente 2000 mg de MI y aproximadamente 50 mg de DCI). Otra realización de los usos médicos y métodos de tratamiento indicados en el presente documento puede implicar administrar aproximadamente 560 mg de inositol o inositoles totales al sujeto en una administración combinada. Por ejemplo, estos usos médicos y métodos de tratamiento pueden implicar administrar 563,8 mg de inositol o inositoles totales al sujeto en una administración combinada (por ejemplo, en forma de una cápsula de gelatina blanda, por ejemplo, constituida por 550 mg MI y 13,8 mg DCI).

Una realización de los usos médicos y métodos de tratamiento indicados en el presente documento puede implicar administrar aproximadamente 1000 - 2000 mg de MI, o entre 1000 y 2000 mg de MI, en una administración cualquiera, por ejemplo, en una administración combinada cualquiera, al sujeto. Otra realización de los usos médicos y métodos de tratamiento indicados en el presente documento puede implicar administrar aproximadamente 2000 mg de MI en una administración cualquiera, por ejemplo, en una administración combinada cualquiera, al sujeto. Otra realización de los usos médicos y métodos de tratamiento indicados en el presente documento puede implicar administrar aproximadamente 600 mg de MI en una administración cualquiera, por ejemplo, en una administración combinada cualquiera, al sujeto. Otra realización de los usos médicos y métodos de tratamiento indicados en el presente documento puede implicar administrar aproximadamente 550 mg de MI en una administración cualquiera, por ejemplo, en una administración combinada cualquiera, al sujeto. Otra realización de los usos médicos y métodos de tratamiento indicados en el presente documento puede implicar administrar aproximadamente 5-100 mg de DCI, o entre 5 y 100 mg de DCI, en una administración cualquiera, por ejemplo, en una administración combinada cualquiera, al sujeto. Otra realización de los usos médicos y métodos de tratamiento indicados en el presente documento puede implicar administrar aproximadamente 10-50 mg de DCI, o entre 10 y 50 mg de DCI, en una administración cualquiera, por ejemplo, en una administración combinada cualquiera, al sujeto. Otra realización de los usos médicos y métodos de tratamiento indicados en el presente documento puede implicar administrar aproximadamente 50 mg de DCI en una administración cualquiera, por ejemplo, en una administración combinada cualquiera, al sujeto. Otra realización de los usos médicos y métodos de tratamiento indicados en el presente documento puede implicar administrar aproximadamente 13,8 mg de DCI en una administración cualquiera, por ejemplo, en una administración combinada cualquiera, al sujeto.

En algunas realizaciones, ciertas cantidades específicas de inositol o inositoles pueden ser especialmente preferibles para ciertas formas de dosificación. En una realización, si el inositol o la combinación de inositoles se van a proporcionar para la administración al sujeto en forma de polvo, por ejemplo, en un sobre, el inositol puede comprender o consistir en aproximadamente 2000 mg de MI, y esto se puede administrar al sujeto. En una realización relacionada, la combinación de inositoles puede proporcionarse para la administración al sujeto en forma de polvo, por ejemplo, en un sobre, y la composición en polvo puede comprender aproximadamente 2000 mg de MI y aproximadamente 50 mg de DCI, y esto puede administrarse al sujeto. Alternativamente, en una realización, si el inositol o la combinación de inositoles se van a proporcionar para la administración al sujeto en forma de una cápsula de gelatina blanda, el inositol puede comprender o consistir en aproximadamente 600 mg de MI, y esto se puede administrar al sujeto. En una realización relacionada, la combinación de inositoles puede proporcionarse para la administración al sujeto en forma de una cápsula de gelatina blanda, y la combinación de inositoles en la cápsula de gelatina blanda puede comprender 550 mg MI y 13,8 mg de DCI, y esto puede administrarse al sujeto. En general, puede ser ventajoso administrar una combinación de inositoles al sujeto en forma de polvo, en la que la composición de inositol en polvo comprende MI y DCI en una relación en peso respectiva de MI:DCI de aproximadamente 40:1, que es aproximadamente la relación natural de MI:DCI en el cuerpo humano. En general, también puede ser ventajoso administrar una combinación de inositoles al sujeto en forma de una cápsula de gelatina blanda, en la que la cápsula de gelatina blanda comprende MI y DCI en una relación en peso respectiva de MI:DCI de aproximadamente 40:1 o que es exactamente 40:1, que es aproximadamente la relación natural de MI:DCI en el cuerpo humano.

Especialmente, las últimas realizaciones que comprenden administrar aproximadamente 2000 mg de inositol o inositoles, 2000 mg de inositol o inositoles, aproximadamente 3000 mg de inositol o inositoles o 3000 mg de inositol o inositoles son especialmente ventajosas debido a que esta administración combinada sería necesaria solo dos veces al día para alcanzar una cantidad buscada diaria de hasta aproximadamente 6000 mg de inositol o inositoles o aproximadamente 4000 mg de inositol o inositoles. Una administración combinada que implica la administración de aproximadamente 2000 mg de MI, en la que la relación en peso de MI:DCI administrados es, por ejemplo, aproximadamente 40:1, implica una cantidad correspondiente de DCI administrado de aproximadamente 50 mg. Las administraciones combinadas que implican la administración de aproximadamente 2000 mg de MI y aproximadamente 50 mg de DCI son especialmente preferidas debido a que logran un equilibrio ideal entre la eficacia terapéutica y el impacto aceptable en la calidad de vida del paciente. De manera similar, una administración combinada que implica la administración de aproximadamente 550 mg de MI, por ejemplo, en una cápsula de gelatina blanda, en la que la relación en peso de MI:DCI administrados es, por ejemplo, aproximadamente 40:1, implica una cantidad correspondiente de DCI administrado, por ejemplo, en la misma cápsula de gelatina blanda, de aproximadamente 13,8 mg. Las administraciones combinadas que implican la administración de aproximadamente 550 mg de MI y aproximadamente 13,8 mg de DCI son especialmente preferidas debido a que logran un equilibrio ideal entre la eficacia terapéutica y el impacto aceptable en la calidad de vida del paciente.

A continuación se proporcionan varios ejemplos que ilustran diversas realizaciones de la presente invención, y los efectos técnicos y ventajas que consigue. Debe entenderse que los siguientes ejemplos se presentan únicamente con fines ilustrativos, y no limitan la invención reivindicada.

Ejemplos

5 General

En el sentido más amplio, los presentes inventores han descubierto que la administración de inositol o inosítoles puede tratar la fibrosis muscular reactiva, por ejemplo, fibrosis provocada por alteración metabólica, en particular fibrosis cardíaca, por ejemplo, fibrosis cardíaca perivascular, fibrosis cardíaca intersticial o fibrosis cardíaca tanto perivascular como intersticial. Esto representa una vía nueva e inesperada para tratar la fibrosis muscular reactiva, especialmente la fibrosis cardíaca.

10

Ejemplo 1

Efecto de la administración de inositol (mezcla de mioinositol (MI) y D-quirosinosis (DCI)) en embarazos complicados por el síndrome metabólico (MetS)

15

El presente ejemplo describe un estudio en el que un modelo de síndrome metabólico (MetS) en ratones se trataba con una combinación de inosítoles según la presente invención. El estudio tiene como objetivo determinar si la combinación de inosítoles es capaz de tratar la fibrosis muscular reactiva, en particular la fibrosis cardíaca. Se usó un modelo en ratones para MetS como el grupo de tratamiento de sujetos, debido a que el MetS está fuertemente asociado con fibrosis cardíaca y el modelo en ratones permite la reproducción de una afección de fibrosis (intersticial y perivascular) altamente reactiva y complicaciones cardiovasculares.

20

Ratones hembra hipertensos, heterocigóticos para el gen de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), alimentados con dieta alta en grasa durante 4 semanas, desarrollan un fenotipo de MS. Las hembras se cruzaron con machos sin mutaciones. En el día gestacional (GD1), las madres preñadas fueron asignadas aleatoriamente para recibir bien la mezcla de MI y DCI (denominada de manera equivalente "mezcla de MI:DCI") en agua o bien agua sola como control.

25

El día gestacional (GD) 1, se distribuyeron aleatoriamente ratones con síndrome de tipo metabólico para recibir bien una mezcla de MI y DCI disueltos en agua (7,2 y 0,18 mg/ml, respectivamente, basándose en estudios previos con animales y seres humanos) o bien agua corriente como control de placebo. En promedio, los ratones embarazados beben 5 ml/día, por lo que el consumo diario de MI y DCI era aproximadamente 36 mg y 0,9 mg de MI y DCI al día por ratón, respectivamente (correspondiente a una relación en peso respectiva de MI:DCI de 40:1).

30

El GD18 las madres preñadas se sacrificaron. Se recogió el corazón de la madre en formalina (10%). Se obtuvieron secciones ventriculares de ratones con MetS preñados de control y tratados. Se usó tricromo de Masson para evaluar cuantitativamente la deposición de tejido conectivo en el corazón de la madre según la metodología previamente presentada (Cohen A. H. "Masson's Trichrome Stain in the evaluation of renal biopsies", American Journal of Clinical Pathology, 64, 1976).

35

Resultados: Tanto el análisis inmunohistoquímico como cuantitativo mostraba que la fibrosis cardíaca intersticial y perivascular se reducía significativamente en las madres con MS después del tratamiento con la mezcla de MI y DCI. Los datos obtenidos se representan gráficamente en la Figura 1.

| Tabla 1. Modelo de MetS: Medición cuantitativa del tejido conectivo en el corazón de la madre (media ± error estándar de la media) | | | |
|---|-------------------------|----------------|-------------------|
| | Mezcla de MI:DCI | Control | Valor de p |
| Fibrosis intersticial (%) | 2,57±0,8 | 21,1±2,9 | 0,001 |
| Fibrosis perivascular (%) | 4,67±1,3 | 19,9±2,4 | 0,001 |

40

Como indican los datos anteriores en la Tabla 1, y como puede verse claramente en la Figura 1 correspondiente, la administración de una combinación de inosítoles a los ratones conducía a una disminución drástica en la fibrosis cardíaca tanto intersticial como perivascular con respecto a los controles no tratados.

Ejemplo 2

Eficacia de la administración a madres de (mezcla de mioinositol (MI) y D-quirositol (DCI)) en un modelo en ratones preñados obesos

- 5 El presente ejemplo describe un estudio en el que un modelo de obesidad en ratones se trata con una combinación de inositolos según la presente invención. El estudio tiene como objetivo determinar si la combinación de inositolos es capaz de tratar la fibrosis muscular reactiva, en particular la fibrosis cardíaca. Se usó un modelo en ratones para obesidad como el grupo de tratamiento de sujetos, debido a que la fibrosis cardíaca está fuertemente asociada con la obesidad y el modelo en ratones usado reproduce una afección de alta fibrosis cardíaca y complicaciones cardiovasculares.
- 10 Ratones hembra C57BL/6J WT de 3 semanas de edad se alimentaron con una dieta alta en grasas durante 4 semanas para obtener un fenotipo modélico de ratón obeso. Después a las 7-8 semanas de edad, se cruzaron ratones hembra obesos con machos WT. En el día gestacional (GD) 1, las madres preñadas fueron asignadas aleatoriamente para recibir bien una mezcla de MI y DCI (a una relación en peso respectiva de MI:DCI de 40:1) disuelta en agua o bien agua corriente, como placebo (grupo de control).
- 15 El GD18 las madres preñadas se sacrificaron. Se recogió el corazón de la madre en formalina (10%). Se obtuvieron secciones ventriculares de ratones obesos preñados de control y tratados. Se usó tricromo de Masson para evaluar cuantitativamente la deposición de tejido conectivo en el corazón de la madre según la metodología previamente presentada (Cohen A. H. "Masson's Trichrome Stain in the evaluation of renal biopsies", American Journal of Clinical Pathology, 64, 1976).
- 20 Resultados: La fibrosis intersticial y perivascular del corazón de la madre materno se reducía significativamente en las madres obesas mediante el tratamiento con una combinación de MI y DCI. Los datos obtenidos se representan gráficamente en la Figura 2.

Tabla 2. **Modelo de obesidad:** Medición cuantitativa del tejido conectivo en el corazón de la madre (media \pm error estándar de la media)

| | Mezcla de MI:DCI | Control | Valor de p |
|----------------------------------|-------------------------|----------------|-------------------|
| Fibrosis intersticial (%) | 2,35 \pm 1,5 | 11 \pm 1,1 | 0,001 |
| Fibrosis perivascular (%) | 8,52 \pm 2,8 | 19,0 \pm 3,7 | 0,001 |

- 25 Como indican los datos anteriores en la Tabla 2, y como puede verse claramente en la Figura 2 correspondiente, la administración de una combinación de inositolos a los ratones conducía a una disminución drástica en la fibrosis cardíaca tanto intersticial como perivascular con respecto a los controles no tratados.

REIVINDICACIONES

1. Inositol para el uso en un método para tratar o prevenir la fibrosis muscular reactiva en un sujeto.
2. El inositol para el uso según la reivindicación 1, donde dicha fibrosis muscular reactiva es fibrosis cardíaca.
- 5 3. El inositol para el uso según la reivindicación 2, donde dicha fibrosis cardíaca es fibrosis cardíaca intersticial, fibrosis cardíaca perivascular o fibrosis cardíaca tanto intersticial como perivascular.
4. El inositol para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde dicho inositol es mioinositol.
5. El inositol para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde dicho inositol es una combinación de mioinositol y al menos un isómero de inositol distinto de mioinositol.
- 10 6. El inositol para el uso según la reivindicación 5, donde dicho método comprende administrar dicho mioinositol y dicho al menos un isómero de inositol distinto de mioinositol a dicho sujeto simultáneamente o no simultáneamente.
7. El inositol para el uso según la reivindicación 6, donde dicho método comprende administrar dicho mioinositol y dicho al menos un isómero de inositol distinto de mioinositol a dicho sujeto simultáneamente, y donde dicho mioinositol y dicho al menos un isómero de inositol distinto de mioinositol están presentes en una composición que comprende dicho mioinositol y dicho al menos un isómero de inositol distinto de mioinositol.
- 15 8. El inositol para el uso según la reivindicación 7, donde dicha composición es una composición farmacéutica que comprende adicionalmente al menos un ingrediente farmacéuticamente aceptable.
9. El inositol para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 5-8, donde dicho al menos un isómero de inositol distinto de mioinositol comprende D-quirositol.
- 20 10. El inositol para el uso según la reivindicación 9, donde dicho método comprende administrar mioinositol y D-quirositol a dicho sujeto en una relación en peso respectiva de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 100:1, de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 80:1, de aproximadamente 30:1 a aproximadamente 60:1, de aproximadamente 35:1 a aproximadamente 50:1, aproximadamente 40:1 o 40:1.
11. El inositol para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde dicho método comprende administrar al sujeto
 - 25 • aproximadamente 500-4000 mg de mioinositol;
 - aproximadamente 1000-2000 mg de mioinositol;
 - aproximadamente 2000 mg de mioinositol;
 - aproximadamente 600 mg de mioinositol;
 - aproximadamente 550 mg de mioinositol;
 - 30 • aproximadamente 550 mg de mioinositol y aproximadamente 13,8 mg de D-quirositol; o
 - aproximadamente 2000 mg de mioinositol y aproximadamente 50 mg de D-quirositol.
12. El inositol para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10, donde dicho método comprende administrar al sujeto
 - aproximadamente 5-100 mg de D-quirositol;
 - 35 • aproximadamente 10-50 mg de D-quirositol;
 - aproximadamente 50 mg de D-quirositol; o
 - aproximadamente 13,8 mg de D-quirositol.
13. El inositol para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicho método comprende administrar al sujeto un total de aproximadamente 2050 mg de inositol total en forma de polvo.
- 40 14. El inositol para el uso según la reivindicación 13, donde dichos aproximadamente 2050 mg de inositol total están constituidos por aproximadamente 2000 mg de mioinositol y aproximadamente 50 mg de D-quirositol.
15. El inositol para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicho método comprende administrar al sujeto un total de aproximadamente 563,8 mg de inositol total en forma de una cápsula de gelatina blanda, preferiblemente dichos aproximadamente 563,8 mg de inositol total están constituidos por aproximadamente 550 mg de mioinositol y aproximadamente 13,8 mg de D-quirositol.
- 45

Figura 1

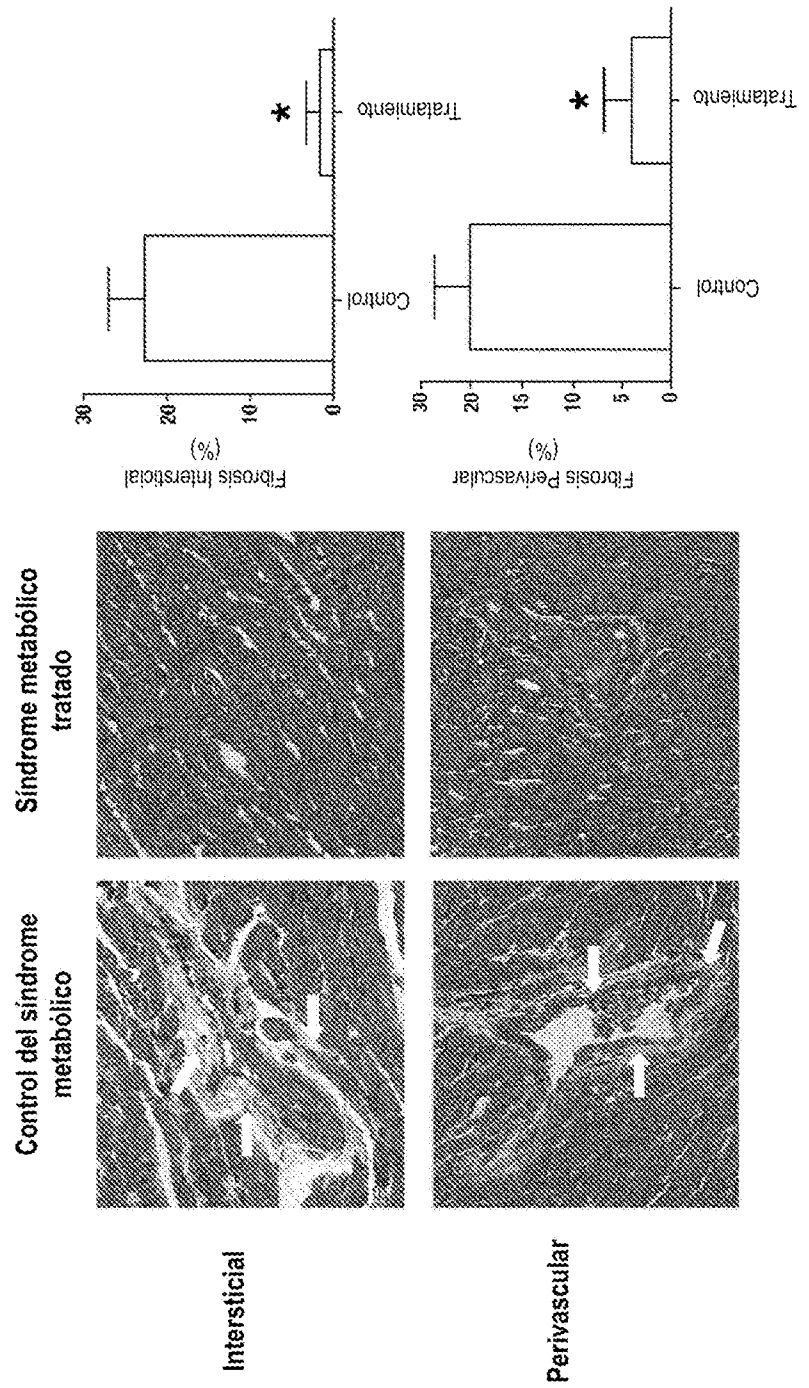


Figura 2

