



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 019**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/498** (2006.01)  
**A61P 17/06** (2006.01)  
**A61P 17/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05798339 .7**  
96 Fecha de presentación : **02.11.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1807083**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.07.2007**

54 Título: **Utilización de pirlindol para el tratamiento de las enfermedades que están caracterizadas por una proliferación de los linfocitos T y/o una hiperproliferación de queratinocitos en particular la dermatitis atópica y la psoriasis.**

30 Prioridad: **02.11.2004 EP 04025961**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**18.07.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**18.07.2011**

73 Titular/es: **SWITCH BIOTECH, L.L.C.**  
**22 Lexington Drive**  
**Conway, Arkansas 72034, US**

72 Inventor/es: **Bell, Stefan**

74 Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 363 019 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).

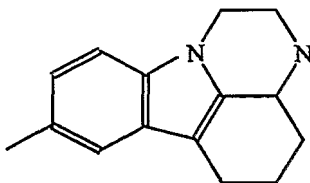
## DESCRIPCIÓN

Utilización de pirlindol para el tratamiento de las enfermedades que están caracterizadas por una proliferación de los linfocitos T y/o una hiperproliferación de queratinocitos en particular la dermatitis atópica y la psoriasis.

La presente invención se refiere a la utilización del pirlindol si resultara necesario con los aditivos y sustancias auxiliares apropiados para la producción de un medicamento para el tratamiento de enfermedades caracterizadas por la proliferación de linfocitos T y/o la hiperproliferación de queratinocitos, en particular la psoriasis y la dermatitis atópica así como composiciones que comprenden pirlindol y su utilización.

## Técnica anterior

El pirlindol (2,3,3a,4,5,6-hexahidro-8-metil-1H-pirazino[3,2,l-jk]carbazol) de la fórmula siguiente:



es un compuesto tetracíclico caracterizado por ser un fármaco antidepresivo (Tanghe A, Geerts S, Van Dorpe J. *et al.*, Acta Psychiatr Scand 96/2: 134-141, 1997; Bruhwylér J, J liégeois JF, Gérardy J. *et al.*, Behav Pharmacol 9: 731-737, 1998; Ginsberg F, Joos E, Greczy J *et al.*, J Neuroskeletal Pain 6/2: 5-17, 1998). A nivel molecular, el mecanismo de acción no se ha determinado por completo. Un mecanismo de acción propuesto consiste en la inhibición selectiva y reversible de la monoaminoxidasa A (De Wilde J, Mertens C, Van Dorpe J *et al.*, Hum Psychopharmacol: 12/1: 41-46, 1997; Medvedev AE, Shvedov VI, Chulkova TM *et al.*, Neurochem Res 21/12: 1521-1526, 1996). De forma secundaria ejerce un efecto inhibitor sobre las recaptaciones de noradrenalina y de 5-hidroxitriptamina; no ejerce efecto alguno sobre los sistemas dopaminérgico o colinérgico, y sólo tiene un potencial reducido para amplificar el efecto represor de la tiramina y la noradrenalina.

El documento US 2004/142904 A1 da a conocer que el pirlindol puede administrarse de forma coadyuvante con milnaciprán, y que los derivados del milnaciprán están indicados para su utilización en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, como la psoriasis.

El documento US 2004/167201 A1 da a conocer que los compuestos específicos del receptor de melanocortina 1 (MC1-R) que son derivados de la pirrolidina pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, como por ejemplo la psoriasis. Además, este documento publica que el pirlindol puede utilizarse con derivados de la pirrolidina para el tratamiento de trastornos relacionados con el peso y la alimentación.

El pirlindol tiene una biodisponibilidad absoluta de entre 20 y 30%, como consecuencia de un amplio efecto de primer paso. Los estudios de toxicología aguda y crónica no han revelado posibles efectos peligrosos del fármaco en las dosis habituales. No presenta propiedades mutagénicas, clastogénicas o carcinogénicas medibles (Bruhwylér J, Liegeois JF, Ueczy J, Pharmacol Res. Julio de 1997; 36(1): 23-33).

## Invención

Sorprendentemente, se ha descubierto que el pirlindol puede inhibir satisfactoriamente la proliferación de queratinocitos y/o linfocitos T (células T), por lo que resulta adecuado, si se desea, en combinación con adyuvantes y aditivos apropiados para tratar y/o evitar la aparición de enfermedades caracterizadas por la hiperproliferación de queratinocitos y/o células T. Algunos ejemplos de estas enfermedades son la psoriasis en particular, psoriasis vulgar, psoriasis del cuero cabelludo, psoriasis en gotas o psoriasis invertida, dermatitis atópica, queratosis actínica, hiperqueratosis como la hiperqueratosis epidermolítica o la hiperqueratosis lenticular persistente), así como queratosis pilar, ictiosis, alopecia areata, alopecia total, alopecia subtotal, alopecia universal, alopecia difusa, lupus eritematoso cutáneo, liquen plano, dermatomiositis cutánea, eccema atópico, morfea, escleroderma, alopecia areata oñásica, alopecia androgénica, dermatitis alérgica de contacto, dermatitis de contacto irritativa, dermatitis de contacto, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, pénfigo vegetante, penfigoide cicatricial de las mucosas, penfigoide vesicular, penfigoide de las mucosas, dermatitis, dermatitis herpetiforme de Dühring, urticaria, necrobiosis lipoidea, eritema nudoso, liquen simple crónico, prurigo simple, prurigo nodular, prurigo agudo, dermatosis IgA lineal, dermatosis polimorfa leve, eritema solar, liquen escleroso y atrófico, exantema cutáneo, exantema medicamentoso, púrpura crónica progresiva, eccema dishidrótico, eccema, exantema fijo medicamentoso, reacción cutánea fotoalérgica, dermatitis perioral de liquen simple, enfermedad del injerto contra el huésped, acné, rosácea, cicatrización anómala, queloides y vitiligo. Las enfermedades preferidas son la dermatitis atópica la psoriasis, y en particular la psoriasis.

Por lo tanto, la invención se refiere a la utilización del pirlindol o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la producción de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades caracterizadas por la hiperproliferación de queratinocitos y/o células T. Si fuera necesario, el pirlindol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede combinarse con adyuvantes y aditivos adecuados.

En una forma de realización preferida, la enfermedad se selecciona de entre psoriasis, dermatitis atópica, queratosis actínica, hiperqueratosis como la hiperqueratosis epidermolítica o la hiperqueratosis lenticular persistente, queratosis pilar e ictiosis.

Las enfermedades especialmente preferidas son la psoriasis y la dermatitis atópica, y en especial la psoriasis.

#### Enfermedades caracterizadas por la hiperproliferación de queratinocitos y/o células T

Las enfermedades caracterizadas por la hiperproliferación de queratinocitos, en el contexto de la presente invención, son enfermedades en las que los pacientes muestran, a nivel local o en todo el cuerpo, una epidermis engrosada en comparación con una epidermis sana. Una epidermis engrosada se considera una epidermis más gruesa que una piel sana en por lo menos aproximadamente 10%, preferentemente en aproximadamente 30%, en particular en aproximadamente 50% y más preferentemente aproximadamente 80%. Los métodos para medir el grosor de la epidermis son conocidos por el experto en la materia. Wetzel *et al.* (Arch. Dermatol. Res., abril de 2003) describen, por ejemplo, la tomografía de coherencia óptica, y Baulieu *et al.* (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2000, 97: 4279-4284) una medición ecográfica de la piel. Ambos sistemas representan métodos no invasivos para la medición del grosor de la epidermis; además, el grosor de la epidermis puede determinarse de forma histológica en secciones de biopsias de la piel, tal y como se describe, por ejemplo, en El-Domyati *et al.*, (Exp. Dermatol., 2002; 11: 398-405) o en Schopf *et al.* (J. Am. Acad. Dermatol. 2002; 46: 886-91). Puesto que la epidermis muestra un grosor diferente en distintas zonas de la piel, para llevar a cabo una comparación del grosor de la epidermis sana y la enferma es necesario comparar los grosores respectivos de dicha epidermis en zonas similares de la piel; además, existe una cierta variación del grosor de la epidermis dentro de las mismas regiones de la piel entre dos personas, motivo por el cual resulta preferido que el grosor de la epidermis se mida, por ejemplo, en la pierna izquierda y en la derecha de una persona enferma bajo la condición previa de que la totalidad de la piel no resulte afectada por la enfermedad. En general, las enfermedades caracterizadas por la hiperproliferación de queratinocitos se acompañan de un enrojecimiento de la región afectada de la piel, de tal forma que cualquier experto en la materia puede distinguir regiones enfermas de la piel de los pacientes de las regiones sanas de la piel únicamente a partir de dicho enrojecimiento. El engrosamiento de la epidermis en enfermedades caracterizadas por la hiperproliferación de queratinocitos puede tener lugar, por ejemplo, sólo a nivel local, o puede ser detectable, como en la psoriasis, en la piel de los pacientes enfermos de psoriasis que no está afectada de forma perceptible a partir de un enrojecimiento y una lesión, respectivamente. No obstante, en los pacientes con psoriasis, un engrosamiento adicional de la piel también es detectable en zonas afectadas de la piel (= lesión). Algunos ejemplos de enfermedades que se caracterizan por la hiperproliferación de queratinocitos en el contexto de la presente invención son la psoriasis, en particular, psoriasis vulgar, psoriasis del cuero cabelludo, psoriasis en gotas y psoriasis invertida, dermatitis atópica, queratosis actínica, hiperqueratosis con hiperqueratosis epidermolítica e hiperqueratosis lenticular persistente, así como queratosis pilar, acné, cicatrización anómala, queloides e ictiosis. Las enfermedades particularmente preferidas en el contexto de la presente invención son la dermatitis atópica y la psoriasis, en particular la psoriasis.

La epidermis está formada sobre todo por queratinocitos, que se desplazan lentamente desde la membrana basal hasta el exterior. Durante este proceso, pasan de un estado de proliferación a uno diferenciado, para su muerte posterior. A continuación, los queratinocitos muertos forman la subcórnea en la superficie de la piel, que está deshaciéndose constantemente de células muertas. A través de este proceso se logra una regeneración constante de la piel. En enfermedades caracterizadas por la hiperproliferación de queratinocitos, el equilibrio entre la diferenciación y la proliferación de queratinocitos se inclina hacia la proliferación, mediante la cual la epidermis, constituida por más queratinocitos, en concreto queratinocitos de proliferación, se engrosa ostensiblemente. En este tipo de enfermedades suelen encontrarse funciones de barrera distorsionadas, a través de las cuales los superantígenos o los patógenos pueden penetrar en la piel más fácilmente. Con frecuencia se observa también una mayor inflamación, como por ejemplo con la dermatitis atópica y la psoriasis, acompañada posteriormente por el enrojecimiento de la piel mencionado anteriormente.

Sorprendentemente, en el contexto de la presente invención se ha observado que el pirlindol también presenta un efecto inhibitorio sobre la hiperproliferación de las células T. Este efecto adicional incrementa, por un lado, la eficacia del pirlindol y de las composiciones que comprenden pirlindol para enfermedades en las que el cuadro patológico se caracteriza tanto por una hiperproliferación de queratinocitos como por una hiperproliferación de células T y, por otro lado, posibilita la utilización del pirlindol para enfermedades que se caracterizan sobre todo por la hiperproliferación de células T.

Las enfermedades caracterizadas por la hiperproliferación de células T, en el contexto de la presente invención, son enfermedades en las que los pacientes muestran, a nivel local o en todo el cuerpo y sobre todo en la piel, un mayor número de células T de proliferación en comparación con las regiones sanas del cuerpo, en particular con la piel

sana. El número de células T de proliferación se considera incrementado si la región del cuerpo, en concreto la región de la piel examinada comprende por lo menos aproximadamente 10%, preferentemente por lo menos aproximadamente 30%, particularmente aproximadamente 50%, más preferentemente 100% y, todavía más preferentemente 200% o más de células T de proliferación. El concepto "región del cuerpo", tal y como se utiliza en la presente memoria, puede comprender cualquier región y órgano respectivamente, como por ejemplo la piel, el sistema hematopoyético y los ganglios linfáticos. El término "piel" comprende la epidermis, la dermis y el subcutis, aunque de forma especial la epidermis. El número de células T de proliferación puede determinarse mediante una serie de métodos conocidos en la técnica anterior. El número de células T en fase S o G<sub>2</sub> puede determinarse, por ejemplo, mediante una tinción histológica de una biopsia de piel con sacabocados, o bien puede examinarse una suspensión de una célula, obtenida a partir de una biopsia de piel con sacabocados, mediante un análisis FACS para determinar las fases del ciclo celular.

Algunos ejemplos de enfermedades que se caracterizan por la hiperproliferación de células T en el contexto de la presente invención son psoriasis, dermatitis atópica, alopecia areata, alopecia total, alopecia subtotal, alopecia universal, alopecia difusa, lupus eritematoso cutáneo, liquen plano, dermatomiositis cutánea, eccema atópico, morfea, esclerodermia, psoriasis vulgar, psoriasis del cuero cabelludo, psoriasis en gotas, psoriasis invertida, alopecia areata ofiásica, alopecia androgénica, dermatitis alérgica de contacto, dermatitis de contacto irritativa, dermatitis de contacto, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, pénfigo vegetante, penfigoide cicatricial de las mucosas, penfigoide vesicular, penfigoide de las mucosas, dermatitis, dermatitis herpetiforme de Duhring, urticaria, necrobiosis lipoidea, eritema nudoso, liquen simple crónico, prurigo simple, prurigo nodular, prurigo agudo, dermatosis IgA lineal, dermatosis polimorfa leve, eritema solar, liquen escleroso y atrófico, exantema cutáneo, exantema medicamentoso, púrpura crónica progresiva, eccema dishidrótico, eccema, exantema fijo medicamentoso, reacción cutánea fotoalérgica, dermatitis perioral de liquen simple, rosácea y vitiligo.

En particular, la psoriasis y la dermatitis son enfermedades que se caracterizan por una hiperproliferación de queratinocitos y de células T, y el pirlindol y las composiciones que comprenden pirlindol son especialmente adecuados para el tratamiento de las mismas, puesto que atacan las enfermedades, por lo menos, mediante dos modos de acción diferentes.

En la actualidad sólo existen terapias no satisfactorias para el tratamiento de estas enfermedades, que con frecuencia sólo son eficaces en subgrupos de pacientes, y las terapias existentes, como la aplicación tópica o sistémica de corticosteroides o ciclosporina en el caso de la dermatitis atópica o de la psoriasis suele presentar importantes efectos adversos. Por este motivo, existe la necesidad de contar con nuevos medicamentos, preferentemente sin efectos adversos, para la terapia de estas enfermedades. El pirlindol utilizable según la presente invención es uno de estos medicamentos; además, el pirlindol es adecuado para su aplicación tópica por ser lipófilo, lo cual permite reducir aún más los efectos adversos.

Los medicamentos utilizables según la presente invención pueden utilizarse para el tratamiento de lesiones locales, aunque también para prevenir la aparición de la enfermedad; así pues, es posible evitar el inicio de la enfermedad con manifestación dermatológica a través del tratamiento temprano de los pacientes con psoriasis sin lesiones, por ejemplo, inhibiendo el engrosamiento adicional de la epidermis mediante la administración de pirlindol.

#### Sales farmacéuticamente aceptables

El pirlindol utilizable según la presente invención puede suministrarse en una serie de formatos adecuados para su administración. Los formatos farmacéuticamente aceptables son sales, preformas o proformas del pirlindol.

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son de manera limitativa sales inorgánicas u orgánicas no tóxicas, como el acetato derivado del ácido acético, el aconitato derivado del ácido aconítico, el ascorbato derivado del ácido ascórbico, el benzoato derivado del ácido benzoico, el cinamato derivado del ácido cinámico, el citrato derivado del ácido cítrico, el embonato derivado del ácido embónico, el enantato derivado del ácido heptanoico, el formiato derivado del ácido fórmico, el fumarato derivado del ácido fumárico, el glutamato derivado del ácido glutámico, el glicolato derivado del ácido glicólico, el cloruro derivado del ácido clorhídrico, el bromuro derivado del ácido bromhídrico, el lactato derivado del ácido láctico, el maleato derivado del ácido maleico, el malonato derivado del ácido malónico, el mandelato derivado del ácido mandélico, el metanosulfonato derivado del ácido metanosulfónico, el naftaleno-2-sulfonato derivado del ácido naftaleno-2-sulfónico, el nitrato derivado del ácido nítrico, el perclorato derivado del ácido perclórico, el fosfato derivado del ácido fosfórico, el ftalato derivado del ácido ftálico, el salicilato derivado del ácido salicílico, el sorbato derivado del ácido sórbico, el estearato derivado del ácido esteárico, el succinato derivado del ácido succínico, el sulfato derivado del ácido sulfúrico, el tartrato derivado del ácido tartárico, el tolueno-p-sulfato derivado del ácido p-tolueno-sulfónico y otras. Estas sales pueden generarse mediante métodos conocidos por el experto en la materia y que se describen en la técnica anterior.

Otras sales, como el oxalato derivado del ácido oxálico, que no se considera farmacéuticamente aceptable, pueden ser adecuadas como productos intermedios para la producción del pirlindol o de una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

Formulación

- El término “adyuvante” según la invención hace referencia a cualquier material de relleno sólido o líquido, dilución o material de envasado, que sea farmacéuticamente aceptable y que no reaccione de forma adversa con el pirlindol, o con una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. Los adyuvantes galénicos líquidos son, por ejemplo, el agua estéril, una solución salina fisiológica, una solución de azúcar, el etanol y/o aceites. Los adyuvantes galénicos para la producción de comprimidos y cápsulas pueden comprender, por ejemplo, aglutinantes y materiales de relleno.
- La producción de medicamentos que comprenden pirlindol y su aplicación durante la utilización según la presente invención suelen llevarse a cabo de acuerdo con los métodos tecnológicos farmacéuticos establecidos. Para este fin, el pirlindol se procesa en la formulación médica junto con los adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables; dicha formulación es adecuada para las diferentes indicaciones y las respectivas áreas de aplicación. De este modo pueden producirse medicamentos que muestren la velocidad de liberación deseada, como por ejemplo una liberación rápida y/o un efecto retardado o de liberación prolongada, respectivamente.
- En una utilización particularmente preferida de la presente invención, el medicamento mencionado anteriormente se aplica por vía tópica para la terapia o la prevención de enfermedades caracterizadas por la hiperproliferación de queratinocitos y/o células T.
- Para la aplicación tópica sobre la piel, una herida o una mucosa, resulta preferido que el medicamento con pirlindol se prepare en forma de emulsión, gel, pomada, espuma, apósito adhesivo, crema de fase mixta y una sustancia anfifílica, sistema de emulsión respectivo (fase mixta aceite/agua-agua/aceite), liposoma o transferosoma. Estas formulaciones médicas se conocen en la técnica anterior, y el experto en la materia puede preparar el pirlindol sin problemas como medicamento mediante una de esas formulaciones médicas. En una forma de realización especialmente preferida, el medicamento se prepara en forma de crema, especialmente crema de base DAC (*Deutsche Arzneimittel Codex*).
- Otras formulaciones que pueden aplicarse por vía tópica son polvos, pastas o soluciones. Las pastas suelen comprender como componente de base con aditivos lipófilos e hidrófilos con un alto contenido en sólidos para proporcionar consistencia. Los polvos, especialmente los que se aplican por vía tópica, con el fin de aumentar la dispersión, la fluidez y la capacidad de deslizamiento, así como de evitar la formación de aglomerados, pueden contener almidones, como almidón de trigo o de arroz, dióxido de silicio para la dispersión de las llamas y/o sílice. Estos aditivos también pueden funcionar como diluyentes.
- En una forma de realización preferida de la presente invención, el medicamento con pirlindol utilizado para la terapia o la prevención de una enfermedad caracterizada por la hiperproliferación de queratinocitos y/o células T se prepara como pomada, gel, apósito adhesivo, emulsión, loción, espuma, crema de fase mixta o sistemas de emulsión anfifílicos (fase mixta aceite-agua/agua-aceite), liposoma, transferosoma, pasta o polvo.
- Algunos adyuvantes y vehículos especialmente adecuados para la preparación de medicamentos de aplicación tópica en el contexto de la presente invención son, por ejemplo, alginato de sodio como agente de formación de geles para la producción de una base adecuada, o derivados de la celulosa, como por ejemplo goma guar o goma xantana, agentes inorgánicos de formación de geles como, por ejemplo, hidróxido de aluminio o bentonita (denominado agente de formación de geles tixotrópicos), derivados del ácido poliacrílico como, por ejemplo, Carbopol<sup>®</sup>, polivinilpirrolidona, celulosa microcristalina o carboximetil-celulosa, como por ejemplo el producto de carboximetil-celulosa IntraSite (Smith & Nephew, Londres). Además, pueden utilizarse poloxámeros biocompatibles, como por ejemplo FloGel<sup>®</sup>, que forma un gel termorreversible. También puede considerarse la utilización de fosfolípidos o compuestos anfifílicos de bajo o alto peso molecular. Los geles pueden ser hidrogeles con base acuosa u organogeles hidrófobos, por ejemplo, sobre la base de combinaciones de carbohidratos de parafina de alto o bajo peso molecular y vaselina. Pueden utilizarse otros biomateriales sintéticos a modo de vehículos a través de los que el pirlindol puede unirse de forma covalente o no covalente, por ejemplo, directamente o a través de un conector.
- Al medicamento pueden ser asimismo añadidos aditivos calmantes y/o antiinflamatorios de la piel conocidos por los expertos en la materia como, por ejemplo, sustancias producidas sintéticamente y/o extractos y/o sustancias derivadas de plantas medicinales, en especial bisobolol y pantenol. Además, también pueden añadirse al medicamento agentes colorantes como, por ejemplo, óxido ferroso amarillo y/o rojo y/o dióxido de titanio para el ajuste del color, así como fragancias.
- Además, los medicamentos que pueden utilizarse de acuerdo con la presente invención pueden comprender agentes emulsionantes; los agentes emulsionantes adecuados son tensioactivos neutros, aniónicos o catiónicos, como por ejemplo jabones alcalinos, metálicos, amínicos, compuestos sulfurados y sulfonados, jabones invertidos, alcoholes grasos de cadena larga, ésteres parciales con ácidos grasos de sorbitán y de polioxietileno-sorbitán, como por ejemplo tipo Lanette, cera de lana, lanolina u otros productos sintéticos adecuados para la producción de emulsiones aceite/agua y/o agua/aceite. Los organogeles hidrófilos pueden prepararse, por ejemplo, sobre la base de polietilenglicoles de alto peso molecular. Estas formulaciones de tipos de gel son lavables. La vaselina, ceras

5 naturales y/o sintéticas, ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos, como por ejemplo en forma de monoglicéridos, diglicéridos o triglicéridos, aceites de parafina o vegetales, aceites de ricino endurecidos o aceites de coco, manteca, grasas sintéticas, por ejemplo sobre la base del ácido caprílico, caprínico, láurico y esteárico, como el Softisan<sup>®</sup>, o mezclas de triglicéridos, como el Miglyol<sup>®</sup>, se utilizan como lípidos en forma de componentes grasos, oleosos y/o cerosos para la preparación de pomadas, cremas o emulsiones.

10 Para ajustar los valores del pH es posible utilizar ácidos y bases osmóticamente eficaces, como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido cítrico, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, bicarbonato sódico, sistemas adicionales de amortiguación, como por ejemplo citrato, fosfato, amortiguador Tris o trietanolamina. Además, la estabilidad puede mejorarse mediante la adición de conservantes, como por ejemplo benzoato de metilo o de propileno (parabeno), o bien ácido sórbico.

15 Para la aplicación nasal de gotas pueden utilizarse microdifusores para pulverización nasal o cremas o pomadas nasales. El pulverizador nasal o las preparaciones de polvo seco, así como los formatos para dosificación en aerosol, son adecuados para la administración sistémica del pirlindol o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, los medicamentos relacionados con la invención pueden inhalarse e insuflarse utilizando formas farmacéuticas a presión y en aerosol respectivamente, así como a través de formulaciones de polvo seco. Estas formulaciones también pueden utilizarse para la aplicación directa y regional en el pulmón, los bronquios y/o la laringe, así como para la aplicación local respectivamente. Por ejemplo, las formulaciones de polvo seco pueden presentarse en forma de gránulos blandos de agente activo o como mezclas de polvo de agente activo con vehículos adecuados, como la lactosa y la glucosa. Para la inhalación o la insuflación pueden utilizarse dispositivos de uso común conocidos para los expertos en la materia, que son adecuados para el tratamiento de la cavidad nasal, oral y/o faríngea. El pirlindol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden administrarse también mediante un vaporizador ultrasónico. En vez de una formulación en dosis de aerosol, también es posible utilizar sistemas manuales de bombeo sin propulsor. Los aerosoles adecuados con propulsores deberían contar con adyuvantes tensioactivos, como por ejemplo miristato de isopropilo, sorbitán de polioxietileno, éster de ácido graso, lecitina o lecitina de soja. Para la aplicación regional *in situ*, por ejemplo, son adecuadas las soluciones para instilación.

20 Además, el pirlindol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden utilizarse en forma de medicamentos administrados de forma sistémica. Entre éstos se incluyen los preparados parenterales que, entre otros, comprenden preparados inyectables e infusiones. Las preparaciones inyectables se formulan en forma de ampollas o de los denominados preparados inyectables preparados para su utilización, como por ejemplo jeringuillas preparadas para su utilización o de un solo uso y, aparte de este formato, también en frascos perforables para extracciones múltiples. La administración de preparados inyectables puede ser por aplicación subcutánea (s.c.), intramuscular (i.m.), intravenosa (i.v.) o intracutánea (i.c.). En particular, es posible producir las respectivas formulaciones inyectables adecuadas como suspensión de cristales, soluciones, sistemas de nanopartículas o sistemas coloidales dispersos, como por ejemplo hidrosoles.

25 Además, las formulaciones inyectables pueden producirse como concentrados, que pueden disolverse o dispersarse con diluyentes isotónicos acuosos. La infusión también puede prepararse en forma de soluciones isotónicas, emulsiones grasas, formulaciones liposomales y microemulsiones. De forma similar a los preparados inyectables, las formulaciones de infusiones también pueden prepararse como concentrados para diluirse. Las formulaciones inyectables también pueden aplicarse en forma de infusiones permanentes en terapia tanto ambulatoria como en pacientes internos, por ejemplo mediante minibombas.

30 Es posible añadir a las formulaciones de medicamentos parenterales, por ejemplo, albúmina, plasma, expansor, sustancias tensioactivas, diluyentes orgánicos, sustancias que influyen sobre el pH, sustancias formadoras de complejos o sustancias poliméricas, en particular como sustancias para influir sobre la adsorción del pirlindol, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a las proteínas o a los polímeros, o pueden añadirse con la intención de reducir la adsorción del pirlindol, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a materiales, como instrumentos de inyección o materiales de envasado, como por ejemplo plástico o vidrio.

35 El pirlindol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede unirse a los microvehículos o nanopartículas en preparaciones parenterales, por ejemplo, a partículas finamente dispersadas basadas en poli(met)acrilatos, polilactatos, poliglicolatos, poliaminoácidos o poliéter-uretanos. Las formulaciones parenterales también pueden modificarse como preparados de liberación prolongada, por ejemplo, basados en el "principio de múltiples unidades", si el pirlindol o una sal farmacéuticamente aceptable de éste se introduce en forma finamente dispersada, dispersada o suspendida, respectivamente, o bien como suspensión de cristales en el medicamento o sobre la base del "principio de una sola unidad" si el pirlindol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se incluye en una formulación, por ejemplo en una pastilla o en una varilla que se implanta posteriormente. Estos implantes o medicamentos de liberación prolongada en formulaciones de una sola unidad y de múltiples unidades suelen comprender los denominados polímeros biodegradables, como por ejemplo poliésteres de ácido láctico y glicólico, poliéter-uretanos, poliaminoácidos, poli(met)acrilatos o polisacáridos.

65

Los adyuvantes y los vehículos añadidos durante la producción de los medicamentos utilizables según la presente invención y formulados como preparaciones parenterales serán preferentemente agua estéril (agua esterilizada), sustancias con influencia sobre el pH como ácidos o bases orgánicos o inorgánicos, así como sales de éstos, sustancias amortiguadoras para ajustar los valores del pH, sustancias para la isotonzación como por ejemplo cloruro de sodio, bicarbonato de sodio, glucosa y fructosa, tensioactivos y surfactantes, respectivamente, y emulsionantes como por ejemplo ésteres parciales con ácidos grasos de polioxietileno-sorbitán (por ejemplo, Tween<sup>®</sup>), o por ejemplo, ésteres de polioxietileno con ácidos grasos (por ejemplo, Cremophor<sup>®</sup>), aceites grasos como, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja o aceite de ricino, ésteres sintéticos de ácidos grasos, como por ejemplo oleato de etilo, miristato de isopropilo y aceite neutro (por ejemplo, Miglyol<sup>®</sup>), así como adyuvantes poliméricos como, por ejemplo, gelatina, dextrano, polivinilpirrolidona, aditivos que aumentan la solubilidad de disolventes orgánicos como, por ejemplo, propilenglicol, etanol, N,N-dimetilacetamida o sustancias formadoras de complejos, como por ejemplo citrato y urea, conservantes como el hidroxipropil-éster y el metil-éster del ácido benzoico, alcohol bencílico, antioxidantes como sulfito de sodio y estabilizadores como EDTA.

Al formular los medicamentos que pueden utilizarse según la presente invención como suspensiones en una forma de realización preferida, se añaden agentes espesantes para evitar la precipitación del pirlindol o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo así como tensioactivos y polielectrolitos para garantizar la suspendibilidad de sedimentos y/o agentes formadores de complejos, como por ejemplo EDTA. También es posible lograr complejos del principio activo con varios polímeros; algunos ejemplos de dichos polímeros son el polietilenglicol, el poliestirol, la carboximetil-celulosa, Pluronic<sup>®</sup> o el éster de ácido graso de sorbitán y polietilenglicol. El pirlindol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también pueden incorporarse en formulaciones líquidas en forma de compuestos de inclusión, por ejemplo con ciclodextrinas. En las formas de realización particulares pueden añadirse agentes dispersantes como adyuvantes adicionales. Para la producción de liofilizados pueden utilizarse agentes de estructuración, como manitol, dextrano, sacarosa, albúmina humana, lactosa, PVP o variedades de gelatina.

En la medida en que el pirlindol no esté incluido en una formulación de medicamento líquido en su forma básica, puede utilizarse dentro de los preparados parenterales en forma de sus solvatos de sales de adición de ácido.

Una formulación adicional importante para la aplicación sistémica es la administración peroral en forma de pastillas, cápsulas de gelatina dura o blanda, comprimidos recubiertos, polvos, gránulos, microcápsulas, comprimidos oblongos, granulados, obleas, comprimidos que se disuelven en la boca, chicle o bolsitas. Estas formulaciones sólidas administradas por vía peroral también pueden formularse como sistemas de liberación retardada o prolongada, respectivamente. En dichos grupos se incluyen medicamentos con un contenido de uno o más agentes activos micronizados, formas de difusión y erosión basadas en una matriz, por ejemplo mediante el uso de grasas, sustancias cerosas o poliméricas, o de los denominados sistemas de reservorio. Si el medicamento está formulado para liberar el pirlindol durante un período de tiempo prolongado, puede añadirse agentes retardantes y agentes para una liberación controlada, respectivamente, como sustancias que formen una película o una matriz, como por ejemplo etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, derivados del poli(met)acrilato (por ejemplo, Eudragit<sup>®</sup>) o ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa tanto en soluciones orgánicas como en forma de dispersiones acuosas. En este contexto deben asimismo mencionarse los preparados bioadhesivos, mediante los que se genera un mayor tiempo de permanencia en el cuerpo merced al contacto estrecho con las mucosas del cuerpo. Un ejemplo de un polímero bioadhesivo es, por ejemplo, el grupo del Carbomere<sup>®</sup>.

Para obtener una liberación controlada del pirlindol o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en los diferentes segmentos del tracto gastrointestinal, es posible utilizar una mezcla de gránulos que liberan el fármaco en diferentes lugares. La formulación del medicamento puede ser recubierta, por ejemplo, con mezclas de películas, sustancias, compuestos o composiciones solubles en el jugo gástrico y resistentes a éste, respectivamente. El mismo propósito de afectar a la liberación en diferentes secciones del tracto gastrointestinal también puede lograrse mediante comprimidos recubiertos producidos de forma adecuada con un núcleo, cuyo recubrimiento libere rápidamente el principio activo en el jugo gástrico, y el núcleo haga lo propio en el entorno del intestino delgado. El objetivo de una liberación controlada en diferentes secciones del tracto gastrointestinal puede lograrse también mediante múltiples comprimidos recubiertos. Las combinaciones de gránulos con un agente activo liberable a diferentes velocidades pueden introducirse, por ejemplo, en cápsulas de gelatina dura.

Otro adyuvante utilizado en la producción de formulaciones comprimidas, como por ejemplo comprimidos, cápsulas de gelatina dura y blanda y comprimidos recubiertos y gránulos son, por ejemplo, agentes inhibidores de la adhesión, agentes lubricantes y agentes separadores, agentes de dispersión como el dióxido de silicio para la dispersión de las llamas, disgregantes como diversos tipos de almidón, PVP, celulosa y éster como agente granulador o retardante, como por ejemplo sustancias cerosas y/o poliméricas basadas en Eudragit<sup>®</sup>, celulosa o Cremophor<sup>®</sup>.

Además, los medicamentos formulados para la administración peroral pueden incluir antioxidantes, agentes edulcorantes como la sacarosa, la xilita o el manitol, agentes correctores del sabor, aromatizantes, conservantes, agentes colorantes, agentes amortiguadores, excipientes de compresión directa, celulosa microcristalina, almidón, almidón hidrolizado (por ejemplo, Celutab<sup>®</sup>), lactosa, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, fosfato dicálcico, lubricantes, materiales de relleno como lactosa o almidón, aglutinantes en forma de lactosa, tipos de almidón como almidón de

trigo, de maíz o de arroz, respectivamente, derivados de la celulosa como metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o sílice, talco, estearatos como estearato de magnesio o de calcio, talco, talco siliconado, ácido esteárico, alcohol cetílico, grasas hidrogenadas, etc. El experto en la materia conoce una serie de sustancias que pueden añadirse a los medicamentos para su formulación destinada a la administración peroral.

5 En otra forma de realización, el pirlindol o una sal terapéuticamente aceptable del mismo también pueden formularse como un sistema terapéutico oral, en particular basado en principios osmóticos, como por ejemplo GIT (sistema terapéutico gastrointestinal) u OROS (sistema osmótico oral).

10 Los comprimidos o pastillas efervescentes también se encuentran entre las formulaciones comprimidas, que pueden administrarse por vía peroral, que se disuelven o suspenden rápidamente en agua y que son formulaciones de medicamentos que pueden beberse inmediatamente.

15 Las formulaciones administradas de forma peroral también incluyen soluciones, como por ejemplo gotas, jugos y suspensiones que pueden producirse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica y que pueden comprender (aparte de los adyuvantes y aditivos ya mencionados para el aumento de la estabilidad) conservantes y, si se desea, agentes aromatizantes para una ingestión más sencilla y agentes colorantes para una mejor distinción, así como antioxidantes y/o vitaminas y agentes edulcorantes, como azúcares o edulcorantes artificiales. Esto también se aplica a los jugos secos, que se preparan con agua antes de utilizarse. En una forma de realización preferida relativa a una formulación de los medicamentos de la presente invención, una formulación de líquido ingerible también puede incluir una resina de intercambio iónico.

20 Una formulación de liberación especial está constituida por las denominadas formulaciones de fármaco flotante, por ejemplo, sobre la base de comprimidos o gránulos que producen gases tras el contacto con los líquidos corporales y que, por lo tanto, flotan en la superficie del jugo gástrico. Además, también es posible formular los denominados sistemas de liberación dirigida electrónicamente, en los que la liberación del ingrediente activo puede ajustarse a los requisitos individuales mediante impulsos electrónicos externos.

25 Los medicamentos que pueden suministrarse por vía rectal son un grupo adicional de formulaciones de fármacos, que pueden administrarse de forma sistémica y, si se desea, también pueden ser eficaces por vía tópica. Entre éstos se encuentran las formulaciones de supositorios y de lavativas. Las formulaciones de lavativas pueden prepararse sobre la base de comprimidos junto con disolventes acuosos para la producción de esta forma de administración. También es posible ofrecer formulaciones de cápsulas rectales sobre la base, por ejemplo, de gelatina o de otros vehículos conocidos por los expertos en la materia.

30 Como base para supositorios pueden considerarse las grasas sólidas, como por ejemplo Witepsol<sup>®</sup>, Massa Estarium<sup>®</sup>, Novata<sup>®</sup>, aceite de coco, materiales a base de glicerina/gelatina, jabones-geles de glicerina y polietilenglicoles.

35 Los implantes comprimidos son adecuados para su aplicación a largo plazo con una liberación sistémica del agente activo durante un período de tiempo de varias semanas; preferentemente estos implantes se formulan sobre la base de los denominados polímeros biodegradables.

40 El medicamento que comprende pirlindol o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y que estén formulados según la invención también pueden formularse como un sistema transdérmico. Esta formulación, al igual que el formato rectal mencionado anteriormente, se caracteriza por sortear la circulación del hígado y el metabolismo hepático, respectivamente. Particularmente adecuados como sistemas transdérmicos son los apósitos adhesivos con diferentes capas y/o combinaciones de adyuvantes y vehículos adecuados, que pueden liberar el principio activo de forma dirigida durante un período de tiempo más prolongado o más breve. Durante la producción de estos sistemas transdérmicos pueden añadirse sustancias para mejorar y/o acelerar la penetración de la piel, aumentando así la penetración de la membrana y, en función del caso, algunos favorecedores de la penetración como el ácido oleico, Azone<sup>®</sup>, derivados del ácido adípico, etanol, urea o propilenglicol. Además de los adyuvantes y vehículos adecuados, los disolventes o componentes poliméricos, por ejemplo con base de Eudragit<sup>®</sup>, pueden considerarse como componentes adicionales del medicamento utilizable según la presente invención.

45 Además, el suministro transdérmico también es adecuado para trastornos cutáneos que pueden curarse mediante la administración tópica del pirlindol o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que también afecta a otros órganos diferentes a la piel. En el caso de la psoriasis, normalmente la enfermedad no sólo afecta a la piel, sino que la inflamación afecta también a las articulaciones, lo que da lugar a la artritis psoriásica. Así pues, la administración tópica del pirlindol o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con psoriasis puede desembocar en el tratamiento tanto de los síntomas cutáneos como de la inflamación que afecta a otras partes del cuerpo.

50 De esta forma, la administración tópica del pirlindol o de una sal farmacéuticamente aceptable está especialmente indicada para estas alteraciones cutáneas, especialmente la psoriasis.



Además, la invención está relacionada con un medicamento tópico que comprende pirlindol o una sal farmacéuticamente aceptable derivada de éste.

En una forma de realización más preferida, el medicamento tópico está caracterizado porque comprende pirlindol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo formulado en una emulsión de agua en aceite o de aceite en agua. Las formulaciones tópicas preferidas son emulsiones, geles, pomadas, espumas, apósitos adhesivos, cremas de fase mixta y sustancia anfifílica, respectivamente, un sistema de emulsión (fase mixta aceite/agua-agua/aceite), un liposoma o un transferosoma. Una formulación especialmente preferida comprende crema de base DAC (*DAC Basiscreme*).

La crema de base DAC (*DAC Basiscreme*) es una formulación de crema para su uso tópico. 100 g de la crema tienen la siguiente composición:

Monoestearato de glicerol 60	4,0 g
Alcohol cetílico	6,0 g
Triglicéridos de cadena media	7,5 g
Vaselina blanca	25,5 g
Macrogol-20-glicerolmonoestearato	7,0 g
Propilenglicol	10,0 g
Agua purificada	40,0 g

En una forma de realización preferida, el medicamento tópico contiene entre 0,01% y 10% de pirlindol o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo sobre la base del peso de la formulación total, preferentemente entre 0,1% y 8% de pirlindol o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o más preferentemente entre el 1% y el 4% de pirlindol o de una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. Resulta especialmente preferido que estas cantidades de pirlindol o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo estén contenidas en las formulaciones tópicas preferidas o especialmente preferidas, tal y como se menciona anteriormente.

La invención se refiere asimismo al pirlindol para su utilización en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de entre el grupo constituido por psoriasis, dermatitis atópica, alopecia areata, alopecia total, alopecia subtotal, alopecia universal, alopecia difusa, lupus eritematoso cutáneo, liquen plano, dermatomiositis de la piel, eccema atópico, morfea, esclerodermia, psoriasis vulgar, psoriasis del cuero cabelludo, psoriasis en gotas, psoriasis invertida, alopecia areata ofiásica, alopecia androgénica, eccema de contacto alérgico, eccema de contacto irritativo, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, pénfigo vegetante, penfigoide cicatricial de las mucosas, penfigoide vesicular, penfigoide de las mucosas, dermatitis, dermatitis herpetiforme de Dühring, urticaria, necrobiosis lipoidea, eritema nudoso, liquen simple crónico, prurigo simple, prurigo nodular, prurigo agudo, dermatosis IgA lineal, dermatosis polimorfa leve, eritema solar, liquen escleroso y atrófico, exantema cutáneo, exantema medicamentoso, púrpura crónica progresiva, eccema dishidrótico, eccema, exantema fijo medicamentoso, reacción cutánea fotoalérgica, dermatitis perioral de liquen simple, acné, rosácea, cicatrización anómala, queloides y vitiligo, en las cuales se administra un medicamento tópico según la invención mediante su aplicación sobre la piel.

En una forma de realización especialmente preferida, la enfermedad se selecciona de entre la psoriasis y la dermatitis atópica, especialmente la psoriasis.

Las formulaciones de fármacos adecuadas para cada modo respectivo de administración pueden producirse por el experto en la materia de acuerdo con las instrucciones de formulación y las técnicas basadas en los conceptos farmacéutico-físicos de conocimiento general.

#### Combinación con sustancias adicionales

En otra forma de realización de la presente invención, el pirlindol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden combinarse con otros principios terapéuticamente activos, que son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades caracterizadas por la hiperproliferación de queratinocitos y/o células T.

Así pues, la presente invención está relacionada en un aspecto adicional con composiciones que contienen pirlindol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más principios activos adicionales que se sabe que pueden utilizarse para la terapia o la prevención de enfermedades caracterizadas por la hiperproliferación de queratinocitos y/o células T. Los principios activos especialmente adecuados que pueden combinarse con el pirlindol o con una sal farmacéuticamente aceptable del mismo son los derivados de la vitamina D que son agonistas de los receptores de la vitamina D, en concreto calcipotriol, retinoides que son agonistas de los receptores de retinoides (RAR), por ejemplo tazaroteno, derivados de corticosteroides que son agonistas de los glucocorticoides, por ejemplo betametasona y cortisona, ácido fumárico, clobetasol, metotrexato, anfotericina, busulfano, cotrimoxazol, clorambucilo, factor estimulante de colonias, ciclofosfamida, fluconazol, ganciclovir, inmunoglobulinas antilinfocitos, inmunoglobulinas normales, metilprednisolona, octreotida, oxpentifilina, talidomida, zolimomab aritox, y clotrimazol.

Otra forma de realización especialmente preferida está relacionada con una composición que contiene pirlindol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un antagonista de la calcineurina. El término "antagonista de la calcineurina" en el contexto de la presente invención debe apreciarse que se refiere a sustancias que actúan como antagonistas de la actividad de la fosfatasa de calcineurina. El hecho de si una sustancia actúa de forma antagonista sobre la actividad fosfatasa de la calcineurina puede conocerse mediante ensayos para determinar la actividad fosfatasa de la calcineurina descritos en la técnica anterior. Por ejemplo, puede llevarse a cabo un ensayo tal y como se describe en Baughman *et al.* (1995, Mol. Cell. Biol., 15: 4395-4402). La reacción descrita comprende 100  $\mu\text{mol/l}$  de  $\text{CaCl}_2$ , 100  $\mu\text{g}$  de seroalbúmina bovina, (fracción V) por mililitro, 40 mmol/l de Tris-HCl (pH 8,0), 100 mmol/l de NaCl, 6 mmol/l de acetato de magnesio, 500  $\mu\text{mol/l}$  de ditiotreitól, 40  $\mu\text{mol/l}$  de [ $^{33}\text{P}$ ]-péptido RII (600 cpm/pmol), 190 nmol/l de calmodulina bovina, 3 nmol/l de calcineurina bovina, 50  $\mu\text{mol/l}$  de la sustancia que se va a analizar ("sustancia problema") para la inhibición de la calcineurina, y una inmunofilina, por ejemplo FKBP12 y ciclofilina. El péptido RII presenta la secuencia DLDVPIGRFDRRVSVAEE. La fosforilación de los residuos de serina se lleva a cabo tal como se ha descrito en Liu *et al.* (1991, Cell, 66: 807-815) y en Manalan y Klee (1983, PNAS, 87: 4291-4295). Las preparaciones de reacción se incuban durante 30 minutos a 30 °C en ausencia de péptido. Las reacciones de desfosforilación se inician por adición de los péptidos y, a continuación, la mezcla de reacción se incubaba a 30 °C durante 10 minutos. La terminación de la reacción y la separación del fosfato libre de los péptidos fosforilados se realiza tal como se ha descrito en Liu *et al.* y Manalan y Klee (anteriormente). El grado de desfosforilación medido en ausencia de la sustancia problema se define como el 100% de la actividad de la calcineurina, mientras que el grado de desfosforilación medido en ausencia de la sustancia problema y la calcineurina se define como el 0% de la actividad de la calcineurina.. La actividad del antagonista de calcineurina en cuestión puede expresarse entonces como un porcentaje de la reducción de la actividad de la calcineurina en presencia del antagonista correspondiente. Los antagonistas de la calcineurina utilizados en las composiciones de la presente invención reducen la actividad de la calcineurina por lo menos en aproximadamente un 10%, preferentemente en por lo menos aproximadamente un 30%, de forma más preferida en por lo menos aproximadamente un 50% y todavía más preferentemente en por lo menos aproximadamente un 90%. Los antagonistas de la calcineurina según la invención se conocen por ejemplo a partir de los documentos WO 95/040461, WO 90/14826, EP 0 378 321, WO 95/09857, WO 96/35299, EP 0 626 385, GB 1491509 y DE 294 10 80.

Preferentemente, la composición según la presente invención contiene uno o más antagonistas de la calcineurina seleccionados de entre el grupo constituido por ciclosporina A, ciclosporina G, ciclosporina B, ciclosporina C, ciclosporina D, dihidrociclosporina D, ciclosporina E, ciclosporina F, ciclosporina H, ciclosporina I, ASM-240, pimecrolímús, tacrolímús, derivados 13-desmetilo de tacrolímús (L-685487), L-683519 y/o derivados 17-etilo de tacrolímús. Las composiciones particularmente preferidas son las que comprenden, además de pirlindol o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, pimecrolímús, tacrolímús y ciclosporina A. En otra forma de realización preferida, las composiciones pueden contener uno o más de los principios activos mencionados anteriormente, y de los mismos, en particular, uno o más de los principios activos particularmente adecuados.

Las composiciones según la invención que contienen uno o más principios activos adicionales que reducen o inhiben la hiperproliferación de queratinocitos y/o células T y/o uno o más antagonistas de la calcineurina pueden ser preparadas por los expertos en la materia en una de las formulaciones mencionadas anteriormente para el pirlindol, y pueden combinarse con los adyuvantes y aditivos indicados al respecto.

Por tanto, otro aspecto de la presente invención es la utilización de una de las composiciones mencionadas anteriormente para la preparación de un medicamento para la terapia o prevención de enfermedades caracterizadas por la hiperproliferación de queratinocitos y/o células T, en particular la dermatitis atópica y la psoriasis. Durante la utilización según la presente invención de las composiciones según la presente invención, las mismas formas de aplicación que se describen anteriormente para el pirlindol son adecuadas, en particular la aplicación tópica sobre las áreas afectadas de la piel.

En otro aspecto, la invención se refiere también a la administración separada espacialmente y/o temporalmente de los principios activos en cuestión, es decir, pirlindol, antagonista(s) de la calcineurina y/o ingrediente(s) activo(s) que reduce(n) la hiperproliferación de queratinocitos y/o células T.

#### Dosis

La dosis que se debe utilizar depende de la enfermedad en cuestión y de la gravedad de ésta, y estará a criterio del médico. Los medicamentos que se pueden utilizar según la invención contienen preferentemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 500 mg de principio activo por dosis, y más preferentemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 100 mg de principio activo por dosis. El principio activo puede administrarse en una o varias dosis por día; como alternativa, el principio activo puede administrarse también en intervalos de tiempo más largos.

En el caso de las mediciones *in vitro* (ejemplos 2, 3), se midió un efecto inhibitor del pirlindol sobre la proliferación ya a partir de una concentración de 10  $\mu\text{mol/l}$ . Según la permeabilidad de la piel, el tipo y la gravedad de la enfermedad y en función del tipo de formulación y de la frecuencia de aplicación, en la aplicación tópica, pueden ser suficientes concentraciones distintas de principio activo en el medicamento para conseguir un efecto terapéutico; la

concentración de pirlindol o de una sal farmacéuticamente aceptable de éste en un medicamento utilizable según la invención se sitúa entre 1  $\mu\text{mol/l}$  y 100  $\text{mmol/l}$ .

5 Por lo tanto, en otra forma de realización de la presente invención, un medicamento utilizable según ésta en particular para la aplicación tópica está caracterizado porque contiene pirlindol o una sal farmacéuticamente aceptable del éste en una concentración comprendida entre 1  $\mu\text{mol/l}$  y 100  $\text{mmol/l}$ , preferentemente entre 0,01%-10% de pirlindol, preferentemente entre 0,1%-8% de pirlindol, y más preferentemente entre 1% y 4% de pirlindol (expresad como peso/peso).

10 Los ejemplos y figuras siguientes se proporcionan para mostrar las formas de realización preferidas de la invención. Los expertos en la materia apreciarán que las técnicas dadas a conocer en los ejemplos siguientes representan técnicas descubiertas por los inventores para que funcionen adecuadamente en la puesta en práctica de la invención, por lo que pueden considerarse como modos preferidos para su puesta en práctica.

## 15 Figuras

Fig. 1: Efecto del pirlindol sobre la proliferación de queratinocitos. Los queratinocitos HaCaT se trataron con diferentes concentraciones de pirlindol (0,3  $\mu\text{mol/l}$ , 1  $\mu\text{mol/l}$ , 3  $\mu\text{mol/l}$ , 10  $\mu\text{mol/l}$ , 30  $\mu\text{mol/l}$ , 100  $\mu\text{mol/l}$ , 300  $\mu\text{mol/l}$ ). Con una concentración de 47  $\mu\text{mol/l}$ , el pirlindol provocaba una inhibición del 50% en la proliferación en comparación con el control positivo (KBM + 10% de FCS). Como control negativo, las células se incubaron con KBM. La figura 1 muestra un experimento representativo.

Fig. 2: Efecto del pirlindol sobre la proliferación de células T. Las células mononucleares de sangre periférica se trataron con diferentes concentraciones de pirlindol (1  $\text{nmol/l}$ , 10  $\text{nmol/l}$ , 100  $\text{nmol/l}$ , 1  $\mu\text{mol/l}$ , 10  $\mu\text{mol/l}$ , 100  $\mu\text{mol/l}$ ). Con una concentración de 16  $\mu\text{mol/l}$ , la proliferación de células mononucleares de sangre periférica estimuladas con  $\alpha\text{-CD3}$  resultaba inhibida en un 50% en comparación con la proliferación del control positivo (RPMI +10% FCS+ anticuerpo contra  $\alpha\text{CD3}$ ). La figura 2 muestra un experimento representativo.

Fig. 3: Efecto del pirlindol sobre la liberación de TNF $\alpha$ . La línea de células monocíticas THP-1 fue incubada con diferentes concentraciones de pirlindol (300  $\mu\text{mol/l}$ , 100  $\mu\text{mol/l}$ , 30  $\mu\text{mol/l}$ , 10  $\mu\text{mol/l}$ , 3  $\mu\text{mol/l}$ , 1  $\mu\text{mol/l}$ , 0,3  $\mu\text{mol/l}$ ). Tras la estimulación con 50  $\text{ng/ml}$  de LPS se determinó la liberación de TNF $\alpha$ . La figura 3 muestra las medias de tres mediciones independientes.

Fig. 4: Efecto del pirlindol en biopsias de piel psoriásica humana transplantada. A ratones SCID se les trasplantaron biopsias de piel psoriásica humana. Dos semanas después de la cirugía, comenzó la terapia. A los ratones se les trató con inyecciones intraperitoneales diarias de pirlindol (50  $\text{mg/kg}$ ) o sólo con el vehículo. Tras cuatro semanas de terapia, los ratones fueron sacrificados y se efectuaron biopsias. Cortes de biopsias de 4  $\mu\text{m}$  se tiñeron mediante la técnica tricrómica de Masson, y se calcularon las áreas epidérmicas.

## Ejemplos

### Producción de pirlindol

45 La producción del pirlindol se ha descrito en la técnica anterior. Por ejemplo, el pirlindol puede producirse tal y como se describe en Gazengel, Jean Marie; Lancelot, Jean Charles; Rault, Sylvain; Robba, Max, Journal of Heterocyclic Chemistry (1990), 27(7), 1947-51.

### 50 **Ejemplo 1: Influencia del pirlindol en la proliferación de queratinocitos**

Se investigó el efecto del pirlindol sobre la proliferación de queratinocitos utilizando células HaCaT. Para ello, se sembraron  $5 \times 10^3$  queratinocitos HaCaT en 60 pocillos de una placa de 96 pocillos en 200  $\mu\text{l}$  de KBM/FCS al 10% y se incubaron a 37  $^{\circ}\text{C}$  durante 24 horas. Tras la incubación, 6 pocillos con células HaCaT y 1 pocillo sin células se trataron con un control negativo (KBM/DMSO al 1%), un control positivo (KBM/FCS/DMSO al 1%) o con 0,3 – 300  $\mu\text{mol/l}$  de pirlindol en KBM/FCS (solución madre de pirlindol: 100  $\text{mmol/l}$  en DMSO) durante 48 horas, y las mezclas resultantes se incubaron a 37  $^{\circ}\text{C}$  durante 48 horas. En todas las concentraciones de pirlindol ensayadas se mantuvo la concentración de DMSO a un valor constante de 1%. Al final de la 2<sup>a</sup> fase de incubación, se eliminó el medio, y la proliferación de las células se determinó mediante la incorporación de BrDU (Roche, n<sup>o</sup> 1 669 915) según las instrucciones del fabricante. Para determinar la  $\text{CI}_{50}$  del pirlindol, el valor de quimioluminiscencia relativa de las células estimuladas con FCS se estableció para que representara la proliferación del 100%. El resto de los valores se dividió por el valor del 100% para obtener el porcentaje relativo de proliferación. Los valores de porcentaje se utilizaron para determinar una curva ideal de pirlindol a partir de la cual se obtendría la  $\text{CI}_{50}$  (curva logística de cuatro parámetros, programa SigmaPlot). Se llevaron a cabo por lo menos cuatro experimentos independientes. En la figura 1 se muestra el resultado de un experimento representativo. La  $\text{CI}_{50}$  media del pirlindol es de 47  $\mu\text{mol/l}$ . El efecto del pirlindol sobre la proliferación de queratinocitos muestra la especial idoneidad de dicho pirlindol para la

terapia o la prevención de enfermedades caracterizadas por la hiperproliferación de queratinocitos, y en particular para la terapia de la psoriasis.

#### **Ejemplo 2: Influencia del pirlindol en la proliferación de células T**

5 Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) fueron aisladas mediante centrifugación en gradiente de Ficoll de la sangre periférica. Se procedió a resuspender  $1 \times 10^6$  PBMC/ml en RPMI/suero de ternero fetal (FCS) al 10% en placas de 96 pocillos y con una concentración de  $2 \times 10^5$  células/pocillo. Las células se incubaron con 1 nmol/l, 10 nmol/l, 100 nmol/l, 1  $\mu$ mol/l, 10  $\mu$ mol/l y 100  $\mu$ mol/l de pirlindol, y se estimularon con 10 ng/ml de anticuerpos solubles anti-CD3. Como controles positivos y negativos se utilizaron PBMC estimuladas mediante anticuerpos anti-CD3 y PBMC no estimuladas, respectivamente. La concentración final del disolvente DMSO fue del 0,1% en todos los pocillos examinados. Tras dos días adicionales de incubación, las células se incubaron con 1  $\mu$ Ci por pocillo de [<sup>3</sup>H]-timidina durante 18 horas. Posteriormente, las células se recuperaron en filtros de fibra de vidrio un recolector de células Micro 96 (Skatron Instruments, Lier, Noruega). La radiactividad incorporada se analizó mediante un contador Packard Matrix 9600 (Canberra Packard, Schwadorf, Austria). Los experimentos fueron llevados a cabo con la sangre de tres donantes diferentes. Para determinar el IC<sub>50</sub> del pirlindol, el valor de las células estimuladas con anti-CD3 más 0,1% de DMSO se estableció para representar el 100% de la proliferación. El resto de valores se dividió por el valor del 100% para obtener el porcentaje relativo de proliferación; así, los valores de porcentaje obtenidos se utilizaron para determinar una curva ideal de pirlindol a partir de la cual se derivó la CI<sub>50</sub> (curva logística de cuatro parámetros, programa SigmaPlot). La CI<sub>50</sub> media del pirlindol es 16  $\mu$ mol/l. En la figura 2 se muestra el resultado de un experimento representativo. La observación de que el pirlindol inhibe la proliferación de las células T activadas demuestra la potencia del dicho pirlindol para el tratamiento de enfermedades inflamatorias caracterizadas por un aumento de la proliferación de células T. Puesto que las lesiones psoriásicas y dermatíticas se caracterizan por una alta infiltración de linfocitos T y el bloqueo de la activación de las células T es un principio terapéutico establecido en la psoriasis y en la dermatitis atópica, el pirlindol parece ser especialmente útil para el tratamiento de la psoriasis y la dermatitis atópica.

#### **Ejemplo 3: Influencia del pirlindol en la secreción de TNF $\alpha$ de células THP-1 estimuladas con LPS:**

30 Las células THP-1 ( $2,5 \times 10^4$ /pocillo) se sembraron en placas de 24 pocillos (500  $\mu$ l RPM/FCS al 10% por pocillo) y, posteriormente, se trataron con pirlindol (300  $\mu$ mol/l, 100  $\mu$ mol/l, 30  $\mu$ mol/l, 10  $\mu$ mol/l, 3  $\mu$ mol/l, 1  $\mu$ mol/l, 0,3  $\mu$ mol/l). Transcurridas 2 horas, las células fueron estimuladas con 50 ng/ml de LPS. Seis horas después de la adición del LPS, se recogieron los sobrenadantes del cultivo. Las concentraciones de TNF $\alpha$  se midieron mediante un ensayo por inmunoabsorción enzimática según el protocolo del fabricante (R&D Systems, nº DTA00C). Las concentraciones de TNF $\alpha$  alcanzadas después de la estimulación con LPS sin tratamiento adicional se consideraron el 100%. Los valores de TNF $\alpha$  determinados tras el tratamiento con pirlindol se calcularon en relación con el valor del 100%. La concentración de 10  $\mu$ mol/l y superior provocó una clara inhibición de la liberación de TNF $\alpha$ . El TNF $\alpha$  es un objetivo validado para el tratamiento de la psoriasis, puesto que un conjunto de terapias destinadas a la ruta del TNF $\alpha$  demostraron su eficacia en el desarrollo y en el mercado. El hecho de que el pirlindol pueda reducir la secreción de TNF $\alpha$  de las células THP-1 respalda notablemente la idoneidad de la utilización del pirlindol como tratamiento contra la psoriasis.

#### **Ejemplo 4: Influencia del pirlindol en el fenotipo psoriásico en un modelo de psoriasis animal:**

45 El efecto del pirlindol sobre el fenotipo de la piel psoriásica se determinó en un modelo animal de ratón SCID con trasplante humano (Boehncke *et al.*, Arch. Dermatol. Res., 1994, 286: 325-330). A partir de la lesión de un paciente con psoriasis se extrajeron biopsias fusiformes de la piel, y se transplantaron injertos de 0,8 cm de diámetro sobre las heridas de tamaño similar en el lomo de ratones SCID. El tratamiento comenzó dos semanas después del trasplante. El pirlindol se disolvió en manitol al 4,6%/H<sub>2</sub>O, pH 6,5. Para la terapia se inyectaron 300  $\mu$ l diarios de una solución de 5 mg/ml por vía intraperitoneal (=50 mg/kg). Al grupo de control se le inyectó de la misma manera un vehículo de 300  $\mu$ l. Tras cuatro semanas, los animales fueron sacrificados, se retiraron las biopsias, se sometieron a tinción histológica (técnica tricrómica de Masson) y se examinaron en busca de cambios de la zona epidérmica. El área epidérmica de los trasplantes de los animales tratados se había reducido notablemente en comparación con los animales de control, demostrando así la idoneidad del pirlindol para el tratamiento de las enfermedades de la piel asociadas con la hiperproliferación, como la psoriasis.

#### **Ejemplo 5: Influencia del pirlindol sobre el fenotipo inflamatorio en un modelo animal de DTH**

60 Para comprobar la potencia antiinflamatoria del pirlindol se provoca en el oído del ratón una reacción de hipersensibilidad retardada (DTH) a través de la aplicación tópica de un hapteno (oxazolona, OXA), tal y como se describe en Geba *et al.*, Immunology 104: 235-242, 2001; Gaspari y Katz, Current Protocols in Immunology. 1991, 4.2.1-4.2.5. Tras una provocación, una sensibilización epicutánea con hapteno provoca una reacción inmune principalmente de tipo Th1 (Wang *et al.*, Clin Exp Allergy 29: 271-279, 1999). Esta reacción de la piel con el alérgeno de contacto se mide cuantificando la hinchazón local del oído. En esta configuración experimental se analizan diversas concentraciones (4%, 1%, 0,1% y 0,01%) de pirlindol. Como vehículo se utiliza una combinación de acetona/aceite de oliva (4:1 v/v).

El grosor del oído se mide antes del inicio del tratamiento (día 0), antes de la provocación (día 6) y 24 horas después de ésta (día 7, respuesta de la hinchazón del oído) (instrumentación, por ejemplo, Mitutoyo — Messgeräte GmbH). Además, al final del experimento, el peso de los oídos se determina pesando biopsias con sacabocados de 8 mm tomadas de ambos oídos de cada uno de los animales.

5

Se espera que el pirlindol provoque la mejora de uno o más parámetros relativos a la gravedad de la inflamación (peso del oído, grosor de éste) en comparación con el control de placebo, demostrando así la idoneidad del pirlindol para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel, como la dermatitis atópica y la psoriasis.

10

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Utilización de pirlindol o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo si se desea con adyuvantes y aditivos adecuados para la producción de un medicamento destinado a la terapia o la prevención de una enfermedad caracterizada por la hiperproliferación de queratinocitos y/o células T.
- 10 2. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada porque la enfermedad es seleccionada de entre psoriasis, dermatitis atópica, queratosis actínica, hiperqueratosis como hiperqueratosis epidermolítica, hiperqueratosis lenticular persistente, queratosis pilar e ictiosis.
- 15 3. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada porque la enfermedad es seleccionada de entre el grupo constituido por alopecia areata, alopecia total, alopecia subtotal, alopecia universal, alopecia difusa, lupus eritematoso cutáneo, liquen plano, dermatomiositis cutánea, eccema atópico, morfea, escleroderma, psoriasis vulgar, psoriasis del cuero cabelludo, psoriasis en gotas, psoriasis invertida, alopecia areata ofiásica, alopecia androgénica, dermatitis alérgica de contacto, dermatitis de contacto irritativa, dermatitis de contacto, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, pénfigo vegetante, penfigoide cicatricial de las mucosas, penfigoide vesicular, penfigoide de las mucosas, dermatitis, dermatitis herpetiforme de Dühring, urticaria, necrobiosis lipoidea, eritema nudoso, liquen simple crónico, prurigo simple, prurigo nodular, prurigo agudo, dermatosis IgA lineal, dermatosis polimorfa leve, eritema solar, liquen escleroso y atrófico, exantema cutáneo, exantema medicamentoso, púrpura crónica progresiva, eccema dishidrótico, eccema, exantema fijo medicamentoso, reacción cutánea fotoalérgica, dermatitis perioral de liquen simple, enfermedad del injerto contra el huésped, acné, rosácea, cicatrización anómala, queloides y vitiligo.
- 20 4. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el medicamento se aplica por vía tópica.
- 25 5. Utilización según la reivindicación 4, caracterizada porque el medicamento se formula en forma de pomada, gel, apósito adhesivo, emulsión, loción, espuma, crema de fase mixta o sistema de emulsión anfifílico (fase mixta aceite/agua-agua/aceite), liposoma, transferosoma, pasta o polvo.
- 30 6. Utilización según la reivindicación 5, caracterizada porque la crema es una crema de base DAC (*Deutscher Arzneimittel Codex, DAC Basiscreme*).
- 35 7. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el pirlindol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está comprendido/a en el medicamento en una concentración basada en el peso de la formulación total de entre 0,01%-10% de pirlindol, preferentemente entre 0,1%-8% de pirlindol, y más preferentemente entre 1% y 4% de pirlindol.
- 40 8. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque el pirlindol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está comprendido/a en el medicamento en una concentración de entre 1  $\mu\text{mol/l}$  y 100  $\text{mmol/l}$ .
- 45 9. Composición que comprende pirlindol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más principios activos que reducen o inhiben la hiperproliferación de queratinocitos y/o células T.
- 50 10. Composición según la reivindicación 9, caracterizada porque el principio activo es seleccionado de entre el grupo constituido por derivados de la vitamina D, que son agonistas de los receptores de la vitamina D, en particular calcipotriol, derivados de retinoides que son agonistas de los receptores de retinoides (RAR), en particular tazaroteno, derivados de corticosteroides que son agonistas de los receptores de glucocorticoides, en particular betametasona y cortisona, ácido fumárico, clobetasol, metotrexato, anfotericina, busulfano, cotrimoxazol, clorambucilo, factor estimulante de colonias, ciclofosfamida, fluconazol, ganciclovir, inmunoglobulinas antilinfocitos, inmunoglobulinas normales, metilprednisolona, octreotida, oxpentifilina, talidomida, zolimomab aritox y clotrimazol.
- 55 11. Composición que comprende pirlindol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más antagonistas de la calcineurina seleccionados de entre el grupo constituido por ciclosporina A, ciclosporina G, ciclosporina B, ciclosporina C, ciclosporina D, dihidrociclosporina D, ciclosporina E, ciclosporina F, ciclosporina H, ciclosporina I, ASM-240, pimecrolímús, tacrolímús, derivados 13-desmetilo de tacrolímús y/o derivados de 17-etilo de tacrolímús.
- 60 12. Utilización de una composición según una de las reivindicaciones 9 a 11, si resultara necesario con adyuvantes y aditivos adecuados para la producción de un medicamento para la terapia o la prevención de enfermedades caracterizadas por la hiperproliferación de queratinocitos y/o células T.

Figura 1

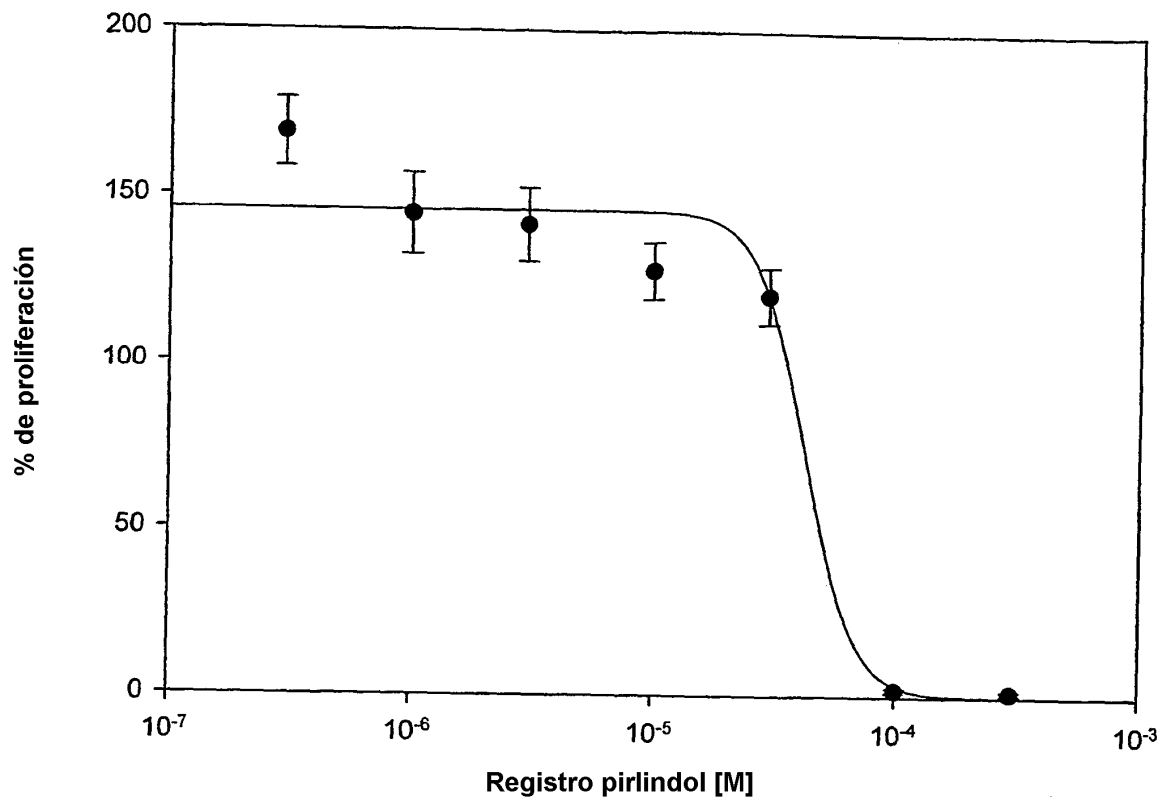


Figura 2

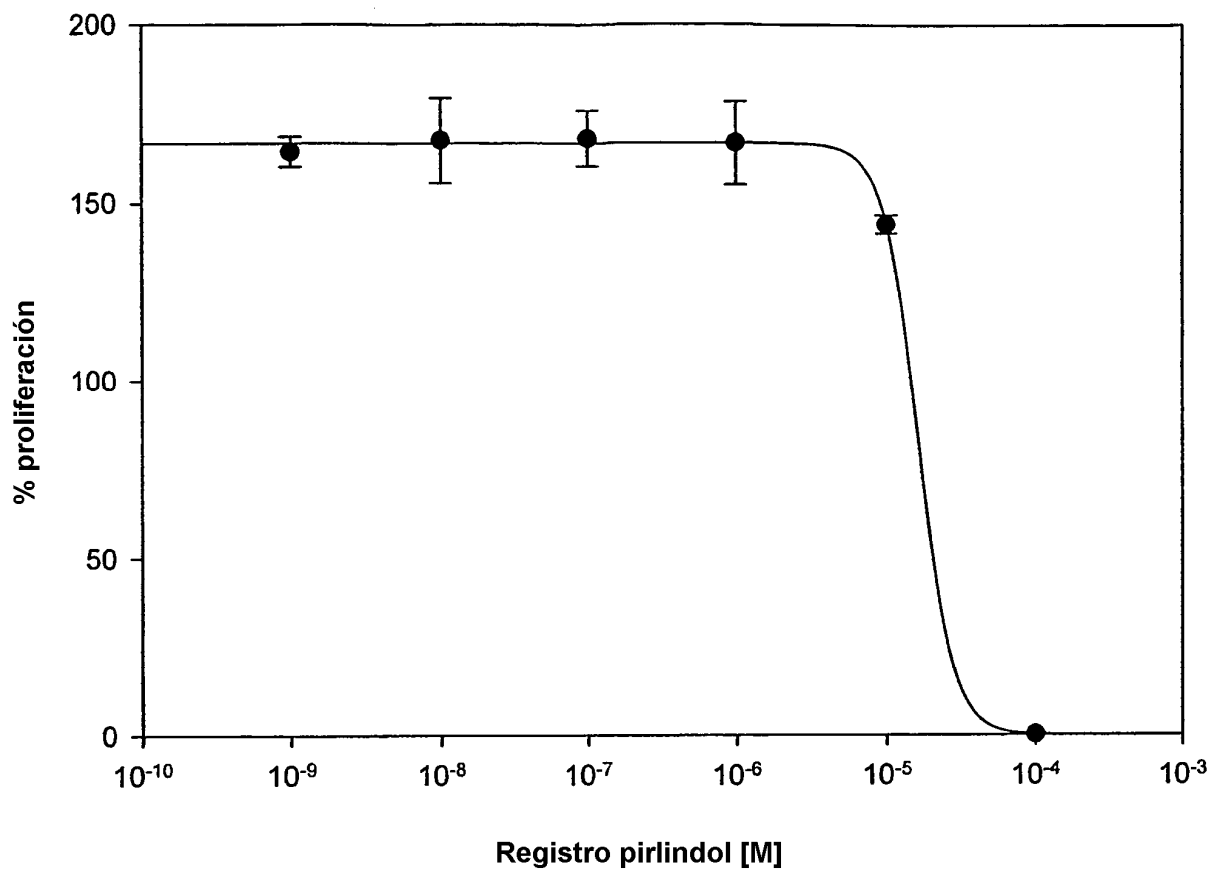




Figura 3

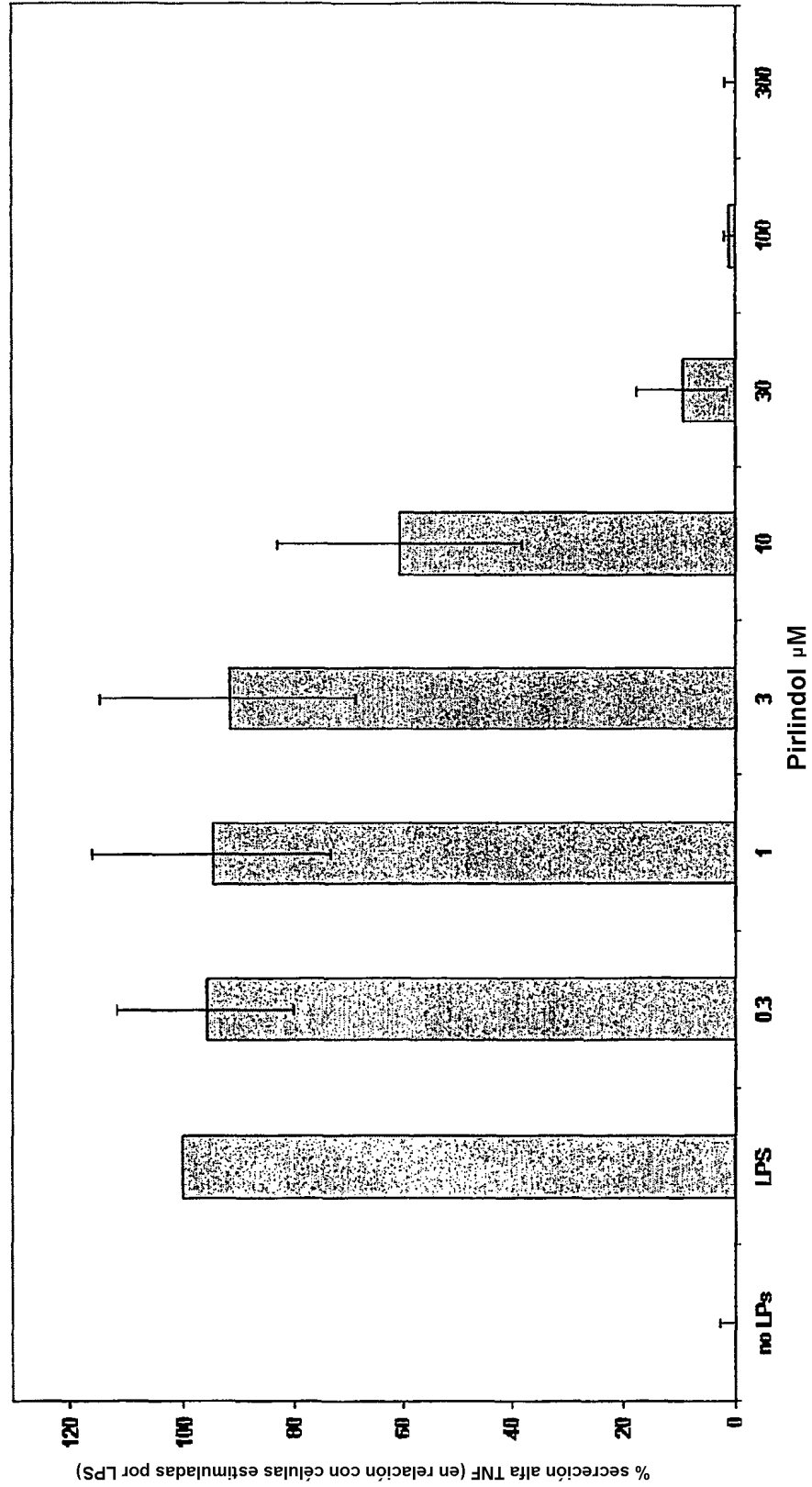


Figura 4

Área epidérmica

