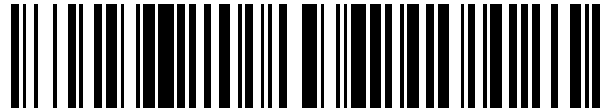


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 983**

51 Int. Cl.:

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 9/127 (2006.01)

A61K 31/7088 (2006.01)

A61K 48/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2009 E 09722829 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2258395**

54 Título: **Agente terapéutico para pulmón fibroide**

30 Prioridad:

17.03.2008 JP 2008068227

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

17.03.2016

73 Titular/es:

**NITTO DENKO CORPORATION (100.0%)
1-1-2, Shimohozumi
Ibaraki-shi, Osaka 567-8680, JP**

72 Inventor/es:

**NIITSU, YOSHIRO y
TAKIMOTO, RISHU**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 563 983 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

Agente terapéutico para pulmón fibroide

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una composición que comprende un vehículo de liberación de sustancias dirigido a células productoras de matriz extracelular en el pulmón y un agente terapéutico para fibrosis pulmonar para su uso en un procedimiento para tratar la fibrosis pulmonar usando el vehículo.

10

Técnica anterior

La fibrosis pulmonar es una enfermedad caracterizada por fibroplasia difusa de las paredes alveolares y sus principales síntomas incluyen tos y disnea con el ejercicio. En un sentido restringido, se refiere a estados de enfermedad en estado terminal de neumonía intersticial; mientras que en un sentido amplio, significa un estado coexistente de fibrosis pulmonar en un sentido restringido con neumonía intersticial. Cualquier neumonía intersticial puede producir fibrosis pulmonar. La neumonía intersticial es un término genérico para las enfermedades que inducen inflamación en los intersticios del pulmón (incluyendo el tabique alveolar en un sentido restringido y el intersticio intralobular y las proximidades de la membrana pleural en un sentido amplio); ello incluye las inducidas por una causa específica tal como infección, enfermedad del colágeno, radiación, fármaco y polvo y aquellas sin ninguna causa conocida, es decir neumonía intersticial idiopática. La neumonía intersticial idiopática se clasifica adicionalmente del siguiente modo en base a los hallazgos de la cirugía toracoscópica asistida por vídeo (CTAV) y de la tomografía por ordenador de alta resolución (TCAR): fibrosis pulmonar idiopática (FPI), neumonía intersticial inespecífica (NII), neumonía intersticial aguda (NIA), neumonía organizada criptogénica (NOC), enfermedad pulmonar intersticial asociada con bronquiolitis respiratoria (EPI-BR), neumonía intersticial descamativa (NID), neumonía intersticial linfocítica (NIL), etc. Muchas de las neumonías intersticiales con causas especificadas se curan mediante eliminación de las causas y administración de agentes antiinflamatorios, tales como fármacos esteroideos. No obstante, con respecto a la neumonía intersticial idiopática, no existe un tratamiento radical hasta la fecha y solo se realizan tratamientos tales como la administración de fármacos esteroideos, azatioprina y ciclofosfamida durante la exacerbación de los síntomas y oxigenoterapia durante el desarrollo de hipoxemia; de acuerdo con lo anterior, existen muchos casos de muertes en los que la neumonía intersticial idiopática progresa a fibrosis pulmonar. Por tanto, el periodo promedio de supervivencia después del establecimiento del diagnóstico de neumonía intersticial idiopática es de tan solo 2,5-5 años y esta enfermedad está designada como una de las enfermedades específicas en Japón.

35

En dichas circunstancias, se han realizado grandes esfuerzos de investigación para el desarrollo de agentes terapéuticos para la fibrosis pulmonar. Como resultado, se ha notificado que agentes farmacéuticos tales como colchicina, D-penicilamina, pirfenidona (5-metil-1-fenil-2-[1H]-piridona), interferón-β1a, relaxina, lovastatina, beractant, N-acetilcisteína, factor de crecimiento de queratinocitos, captoprilo (literatura no patente 1), factor de crecimiento de hepatocitos (literatura no patente 1), inhibidor de la Rho-cinasa (literatura de patente 2), proteína de tipo trombosmodulina (literatura de patente 3), bilirrubina (literatura de patente 4), PPARγ (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas) (literatura de patente 5), imatinib (literatura de patente 6), interferón-γ (literatura de patente 7) muestran alguna eficacia en modelos animales de fibrosis pulmonar o ensayos clínicos. No obstante, ninguno de estos agentes es todavía satisfactorio y se ha esperado desarrollo adicional de los agentes terapéuticos para la fibrosis pulmonar.

40

45

El documento EP 2 135 600 A1 divulga un nuevo agente terapéutico y un nuevo procedimiento de tratamiento para el cáncer. Específicamente se divulgan: un agente dirigido a una célula seleccionada del grupo que consiste en una célula cancerosa y un fibroblasto asociado con cáncer, que comprende un retinoide; un vehículo de liberación de sustancias para la célula, que comprende el agente dirigido; una composición anticancerosa que usa el agente dirigido o el vehículo; una composición de fibroblastos asociados anticancerosa; y un procedimiento para el tratamiento del cáncer.

50

El documento EP 1 842 557 A1 divulga un vehículo de fármaco específico de astrocitos que contiene un derivado de retinoide y/o un análogo de la vitamina A como un constituyente; un procedimiento de liberación de fármaco con el uso del mismo; un fármaco que contiene el mismo; y un procedimiento terapéutico con el uso del fármaco.

55

Tabata et al. describen en el artículo "All-trans-retinoic acid prevents radiation- or bleomycin-induced pulmonary fibrosis", publicado en Am. J. Respir. Crit. Care Med. 15 de diciembre de 2006; 174(12):1352 – 60, un estudio en el que se examinó el efecto preventivo del ácido todo-trans-retinoico (ATRA) sobre la progresión de la fibrosis pulmonar en ratones tanto irradiados como tratados con bleomicina.

60

El documento WO 03/080594 A1 divulga compuestos que se dice que tienen actividad inhibidora del citocromo P450RAI-1 y del citocromo P450RAI-2 y que se dice que son adecuados para el tratamiento de mamíferos con afecciones que se pueden tratar con retinoides o que se controlan mediante o responden al ácido retinoico nativo del organismo. Las formulaciones que contienen los compuestos divulgados también se pueden coadministrar con

65

retinoides y/o vitamina A para potenciar o prolongar los efectos de medicamentos que contienen retinoides, vitamina A o el ácido retinoico nativo del organismo.

Lista de citas

- 5 Literatura de patente 1: JP A N.º 8-268906
- Literatura de patente 2: Documento WO 00/57913
- Literatura de patente 3: JP A N.º 2002 – 371006
- Literatura de patente 4: JP A N.º 2003 – 119138
- 10 Literatura de patente 5: JP A N.º 2005 – 513031
- Literatura de patente 6: JP A N.º 2005 – 531628
- Literatura de patente 7: JP A N.º 2006 – 502153
- Literatura de patente 8: Documento WO 2006/068232
- Literatura no patente 1: Ann Intern Med. 2001; 134(2): 136 – 51

Sumario de la invención

Problemas que se han de resolver mediante la invención

20 Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición que comprende un vehículo que puede liberar fármacos específicamente a células productoras de la matriz extracelular en el pulmón, así como un agente terapéutico para fibrosis pulmonar para su uso en un procedimiento para tratar la fibrosis pulmonar usando dicho vehículo.

25 Medios para resolver los problemas

Los autores de la presente invención han buscado nuevos agentes terapéuticos para fibrosis pulmonar y hallaron que la administración de una composición en la que un vehículo que comprende un retinoide transporta un inhibidor para la producción de matriz extracelular puede tratar con eficacia la fibrosis pulmonar; después los autores de la invención han completado esta invención.

Aunque se sabe que un vehículo que comprende vitamina A puede liberar un fármaco en las células estrelladas que almacenan vitamina A (consúltese la literatura de patente 8), la relación con la fibrosis pulmonar se ha desconocido completamente hasta la fecha.

Específicamente, la presente invención se refiere a lo siguiente:

1. Una composición para su uso en un tratamiento de fibrosis pulmonar, que comprende un vehículo que comprende un retinoide como agente dirigido y un fármaco que controla la actividad o el crecimiento de células productoras de matriz extracelular en el pulmón, en el que el retinoide tiene un esqueleto en el que cuatro unidades de isoprenoide está unidas de un modo cabeza-cola, en la que el fármaco que controla la actividad o el crecimiento de las células productoras de matriz extracelular en el pulmón se selecciona del grupo que consiste en:

(i) un agente seleccionado del grupo que consiste en (1) un ARNip, (2) una ribozima, (3) un ácido nucleico antisentido y (4) un polinucleótido quimérico ADN/ARN, que dirige moléculas implicadas en la producción o secreción de dichas moléculas constituyentes de la matriz extracelular, en el que dicha molécula implicada en la producción o secreción de dichas moléculas constituyentes de la matriz extracelular es HSP 47, o una sustancia seleccionada del grupo que consiste en (1) un ARNip, (2) una ribozima y (3) un ácido nucleico antisentido, en el que la sustancia suprime la producción y secreción de un componente de la matriz extracelular seleccionado de colágeno, proteoglicano, tenascina, fibronectina, trombospondina, osteonectina y elastina y

(ii) un vector que expresa dicho ARNip, dicha ribozima, dicho ácido nucleico antisentido y/o dicho polinucleótido quimérico de ADN/ARN.

2. La composición para uso de acuerdo con el punto 1, en la que la molécula implicada en la producción o secreción de las moléculas constituyentes de la matriz extracelular es HSP47.

3. La composición para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 2, en la que el retinoide comprende retinol.

4. La composición para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 3, en la que el contenido de retinoide es 0,2 – 20 % en peso de todo el vehículo.

5. La composición para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 4, en la que el vehículo tiene una forma de liposoma y la proporción molar del retinoide frente al lípido contenido en el liposoma es 8:1 – 1:4.

6. La composición para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 5, en la que el fármaco y el vehículo se mezclan en un lugar de tratamiento médico o en sus proximidades.

7. Un kit para su uso en un tratamiento de fibrosis pulmonar, en el que el kit comprende uno o más recipientes que comprenden de forma individual o en combinación un fármaco para inhibir la actividad o el crecimiento de células productoras de matriz extracelular en el pulmón, un retinoide y si es necesario, una sustancia constituyente del vehículo distinta al retinoide, en el que el retinoide tiene un esqueleto en el que cuatro unidades de isoprenoide está unidos de un modo cabeza-cola, en el que el fármaco que controla la actividad o el crecimiento de las células productoras de matriz extracelular en el pulmón se selecciona del grupo que consiste en:

(i) un agente seleccionado del grupo que consiste en (1) un ARNip, (2) una ribozima, (3) un ácido nucleico antisentido y (4) un polinucleótido quimérico ADN/ARN, que dirige moléculas implicadas en la producción o secreción de dichas moléculas constituyentes de la matriz extracelular, en el que dicha molécula implicada en la producción o secreción de dichas moléculas constituyentes de la matriz extracelular es HSP 47, o una sustancia seleccionada del grupo que consiste en (1) un ARNip, (2) una ribozima y (3) un ácido nucleico antisentido, en el que la sustancia suprime la producción y secreción de un componente de la matriz extracelular seleccionado de colágeno, proteoglicano, tenascina, fibronectina, trombospondina, osteonectina y elastina y

(ii) un vector que expresa dicho ARNip, dicha ribozima, dicho ácido nucleico antisentido y/o dicho polinucleótido quimérico de ADN/ARN.

Efectos de la invención

Aunque el mecanismo de acción exacto de la composición para tratar la fibrosis pulmonar de la presente invención todavía no se ha aclarado completamente, el mecanismo se considera del siguiente modo: con la composición, el retinoide funciona como un agente dirigido a las células productoras de matriz extracelular en el pulmón, tales como fibroblastos y miofibroblastos y el retinoide libera un ingrediente activo tal como agentes farmacéuticos que controlan la actividad o el crecimiento de las células productoras de matriz extracelular en el pulmón a dichas células, de modo que exhiben el efecto contra la fibrosis pulmonar.

De acuerdo con ello, dado que los ingredientes activos se pueden liberar de forma eficiente en los sitios de acción y adicionalmente a células dirigidas usando el vehículo de la presente invención, se ha hecho posible el tratamiento, la supresión de la progresión y la prevención del inicio de la fibrosis pulmonar, en particular de la neumonía intersticial idiopática cuyo tratamiento ha sido difícil hasta la fecha; por tanto, el vehículo de la invención contribuye significativamente a la medicina humana y a la medicina veterinaria.

Además, el vehículo usado en la presente invención se combina con agentes terapéuticos para fibrosis pulmonar como se especifica más adelante en el presente documento con el fin de incrementar su eficiencia de acción; por tanto, también es ventajoso porque su gama de aplicación en términos de formulación es amplia, lo que facilita la producción de agentes terapéuticos eficaces.

Breve descripción de las figuras

Fig. 1. La figura 1 es un diagrama esquemático que muestra la inducción de fibrosis pulmonar en ratas y el programa de administración del fármaco.

Fig. 2. La figura 2 es un gráfico que muestra el número total de las células en líquido de LBA el día 21 después de la administración de bleomicina. "Control" significa ratas normales sin administración de bleomicina.

Fig. 3. La figura 3 es un gráfico que muestra la cantidad de hidroxiprolina (HP) en el pulmón el día 21 después de la administración de bleomicina. "Control" significa ratas normales sin administración de bleomicina.

Fig. 4. La figura 4 muestra fotografías de tejidos pulmonares teñidos con HE el día 21 tras la administración de bleomicina.

Fig. 5. La figura 5 muestra fotografías de tejidos pulmonares teñidos con Azan el día 21 tras la administración de bleomicina.

Fig. 6. La figura 6 muestra fotografías que muestran la distribución de células positivas para α SMA en los tejidos pulmonares el día 21 tras la administración de bleomicina.

Descripción de las realizaciones

En la presente invención, las células productoras de matriz extracelular en el pulmón no están particularmente limitadas siempre que sean células presentes en el pulmón y que tienen capacidad de producir matriz extracelular e incluyen, por ejemplo, fibroblastos y miofibroblastos presentes en el pulmón. Los fibroblastos presentes en el pulmón incluyen, por ejemplo, fibroblastos adventicios vasculares y fibroblastos adventicios bronquiolares, etc. Los miofibroblastos presentes en el pulmón pueden incluir no solo los derivados de dichos fibroblastos presentes en el pulmón, sino también los derivados de fibroblastos en la sangre circulante y los transformados de células endoteliales mediante transdiferenciación mesenquimatosa endotelial. Los miofibroblastos se caracterizan por la

expresión de α -actina del músculo liso (α -SMA). Los miofibroblastos en la presente invención son los que se identifican, por ejemplo, mediante inmunotinción usando anticuerpos anti- α -SMA. Además, aunque los fibroblastos expresan vimentina que es característica de las células mesenquimatosas, no expresan α -SMA; por tanto, los fibroblastos se pueden identificar mediante doble tinción con vimentina y α -SMA.

5 El retinoide de la presente invención tiene la estructura especificada en las reivindicaciones adjuntas y estimula liberación de una sustancia a las células productoras de matriz extracelular en el pulmón y los ejemplos de los mismos incluyen derivados de retinoides tales como retinol (vitamina A), etretinato, tretinoína, isotretinoína, adapaleno, acitretina, tazaroteno y palmitato de retinol, así como análogos de vitamina A tales como fenretinida (4-HPR, 4-hidroxifenilretinamida) y bexaroteno.

15 El retinoide usado en la presente invención es aquel que estimula la liberación específica de una sustancia a las células productoras de matriz en el pulmón. El mecanismo de la estimulación de la liberación de sustancias mediante retinoide todavía no se ha aclarado por completo; no obstante, se considera el mecanismo siguiente: por ejemplo, un retinoide que se ha unido específicamente a una proteína de unión a retinol (RBP) es captado por una célula productora de matriz extracelular en el pulmón a través de un receptor determinado presente en la superficie de esta célula.

20 Un retinoide es un miembro de la clase de compuestos que tienen un esqueleto en el que cuatro unidades de isoprenoide están unidas de una forma de cabeza a cola (véase, G. P. Moss, "Biochemical Nomenclature and Related Documents," 2ª ed. Portland Press, pp. 247 - 251 (1992)). La vitamina A es un descriptor genérico de un retinoide que muestra cualitativamente la actividad biológica del retinol. El retinoide que se puede usar en la presente invención no está particularmente limitado y los ejemplos del mismo incluyen derivados de retinoide, tales como retinol, retinal, ácido retinoico, un éster de retinol y un ácido graso, un éster de un alcohol alifático y un ácido retinoico, etretinato, tretinoína, isotretinoína, adapaleno, acitretina, tazaroteno y palmitato de retinol y análogos de la vitamina A tales como fenretinida (4-HPR) y bexaroteno.

25 De estos, retinol, retinal, ácido retinoico, un éster de retinol y un ácido graso (tal como acetato de retinilo, palmitato de retinilo, estearato de retinilo y laurato de retinilo) y un éster de un alcohol alifático y ácido retinoico (tal como retinoato de etilo) son preferibles desde el punto de vista de la eficiencia de la liberación específica de una sustancia a las células productoras de matriz extracelular en el pulmón.

30 Todos los isómeros de retinoide, tales como cis-trans, están incluidos en el alcance de la presente invención. El retinoide puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. El retinoide en la presente invención incluye un retinoide en un estado aislado, así como en una solución o estado de mezcla con un medio que puede disolver o retener el retinoide.

35 El vehículo usado en la presente invención puede formarse a partir del retinoide por sí solo o puede formarse haciendo que el retinoide se una o se encierre en un componente constituyente de vehículo aparte del retinoide. Por tanto, el vehículo usado en la presente invención puede comprender un componente constituyente de vehículo distinto del retinoide. Dicho componente no está particularmente limitado y se puede usar cualquier componente conocido en los campos médico y farmacéutico, pero son preferibles aquellos que pueden encerrar retinoide o se pueden unir al mismo.

40 Los ejemplos de dicho componente incluyen un lípido, por ejemplo, un fosfolípido tal como un glicerosfosfolípido, un esfingolípido tal como esfingomielina, un esteroide tal como colesterol, un aceite vegetal tal como aceite de soja o aceite de semilla de amapola, un aceite mineral y una lecitina tal como lecitina de yema de huevo, pero los ejemplos no se limitan a estos. Entre ellos, se prefieren los que pueden formar un liposoma, por ejemplo un fosfolípido natural tal como lecitina, un fosfolípido semisintético tal como dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) o diestearoilfosfatidilcolina (DSPC) y dioleilfosfatidiletanolamina (DOPE), dilaurilfosfatidilcolina (DLPC) y colesterol.

45 Un componente particularmente preferido es un componente que puede evitar la captura por el sistema reticuloendotelial y los ejemplos de los mismos incluyen lípidos catiónicos tales como cloruro de N-(α -trimetilamonioacetil)-didodecil-D-glutamato (TMAG), N,N',N'',N'''-tetrametil-N,N',N'',N'''-tetrapalmitilespermina (TMTPS), trifluoroacetato de 2,3-dioleiloxi-N-[2(esperminacarboxamido)etil]-N,N-dimetil-1-propanaminio (DOSP), cloruro de N-[1-(2,3-dioleiloxi)propil]-N,N,N-trimetilamonio (DOTMA), cloruro de dioctadecildimetilamonio (DODAC), bromuro de didodecilamonio (DDAB), 1,2-dioleiloxi-3-trimetilamonio propano (DOTAP), 3β -[N-(N',N'-dimetilaminoetano)carbamoil]colesterol (DC-Chol), 1,2-dimiristoiloxipropil-3-dimetilhidroxietilamonio (DMRIE) y cloruro de O,O'-ditetradecanoil-N-(α -trimetilamonioacetil)diolanolamina (DC-6-14).

50 La unión del retinoide al vehículo usado en la presente invención o el alojamiento del mismo en él también es posible mediante la unión o encerramiento del retinoide a o en un componente constituyente distinto del retinoide, del vehículo mediante un procedimiento químico y/o físico. Como alternativa, la unión o encerramiento del retinoide a o en el vehículo de la presente invención también se puede llevar a cabo mezclando el retinoide y un componente

constituyente distinto del retinoide, del vehículo a la hora de preparar el vehículo. La cantidad de retinoide unido o encerrado en el vehículo usado en la presente invención puede ser, como una proporción en peso en los componentes constituyentes del vehículo, del 0,01 % al 100 %, preferentemente del 0,2 % al 20 % y más preferentemente del 1 % al 5 %. La unión o encerramiento del retinoide a o en el vehículo se puede realizar antes de
 5 que un fármaco, etc. sea transportado en el vehículo, puede realizarse mezclando simultáneamente el vehículo, un derivado de retinoide y un fármaco, etc. o se puede realizar mezclando un derivado de retinoide con un vehículo sobre el que ya se transporta un fármaco, etc. Por tanto, la presente invención también se refiere a una formulación específica para células productoras de matriz extracelular en el pulmón, como se especifica por las reivindicaciones adjuntas, lo que se hace mediante un procedimiento que incluye una etapa de unión de un retinoide a cualquier
 10 vehículo de unión al fármaco o vehículo de encapsulación del fármaco existentes, por ejemplo una formulación liposómica tal como DaunoXome[®], Doxil, Caelyx[®] o Myocet[®].

La forma del vehículo usado en la presente invención puede ser cualquier forma siempre que el fármaco especificado en las reivindicaciones adjuntas se puede transportar a una célula productora de matriz extracelular
 15 diana en el pulmón y aunque no se limitan a estos, los ejemplos de los mismos incluyen una micela macromolecular, un liposoma, una emulsión, microesferas y nanoesferas. En la presente invención, desde el punto de vista de una elevada eficiencia de liberación, la amplia selección de sustancias a liberar y la facilidad de preparar una formulación, etc., se prefiere una forma liposómica entre las formas y un liposoma catiónico que incluye un lípido catiónico es particularmente preferible. En el caso de que el vehículo sea una forma liposómica, la proporción molar del retinoide frente a los componentes constituyentes del liposoma distintos del retinoide es, considerando la
 20 eficiencia de la unión o el encerramiento del retinoide en el vehículo, de, preferentemente, 8:1 a 1:4, más preferentemente de 4:1 a 1:2, todavía más preferentemente de 3:1 a 1:1 y particularmente preferentemente de 2:1.

El vehículo usado en la presente invención contiene una sustancia que se va a transportar en su interior, se puede
 25 fijar al exterior de una sustancia que se va a transportar o se puede mezclar con una sustancia que se va a transportar, siempre que el retinoide contenido en el interior está presente en una forma tal que puede funcionar como un agente dirigido, en el que la sustancia es el fármaco especificado en las reivindicaciones adjuntas. "Función como agente dirigido" como se hace referencia en el presente documento significa que el vehículo que contiene retinoide alcanza y/o es captado por la célula diana, es decir, las células productoras de matriz extracelular en el
 30 pulmón, más rápidamente y/o en una cantidad mayor que con un vehículo que no contiene retinoide y esto se puede conformar fácilmente, por ejemplo, añadiendo un vehículo marcado o que contiene un marcador a un cultivo de células diana y analizando los sitios en el que el marcador está presente después de un periodo de tiempo predeterminado. Estructuralmente, este requisito se puede satisfacer, por ejemplo, si el retinoide está al menos parcialmente expuesto al exterior de una formulación que contiene el vehículo a más tardar cuando alcance la célula
 35 diana. Si el retinoide está expuesto o no al exterior de una formulación se puede evaluar poniendo en contacto la formulación con una sustancia que se une específicamente al retinoide, tal como una proteína de unión a retinol (RBP) y evaluando la unión a la formulación.

La sustancia o material que libera el presente vehículo es el fármaco especificado en las reivindicaciones adjuntas y
 40 preferentemente tiene un tamaño tal que se puede mover físicamente dentro del cuerpo de un ser vivo desde un sitio de administración a un sitio de lesión donde una célula diana está presente. La sustancia o materia anterior controla una actividad o crecimiento de células productoras de matriz extracelular en el pulmón.

Por tanto, en la presente invención, la sustancia que el vehículo libera es "un fármaco que controla una actividad o
 45 crecimiento de una célula productora de matriz extracelular en el pulmón", en los que el fármaco es como se especifica en las reivindicaciones adjuntas.

El fármaco usado en la presente invención es un fármaco que controla la actividad o crecimiento de las células
 50 productoras de matriz extracelular en el pulmón, que se selecciona del grupo que consiste en: (i) un agente seleccionado del grupo que consiste en (1) un ARNip, (2) una ribozima, (3) un ácido nucleico antisentido (incluidos ARN, ADN, PNA o un compuesto de los mismos) y (4) un polinucleótido quimérico de ADN/ARN, que dirige moléculas implicadas en la producción o secreción de dichas moléculas constituyentes de la matriz extracelular, en el que dicha molécula implicada en la producción o secreción de dichas moléculas constituyentes de la matriz extracelular es HSP 47, o una sustancia seleccionada del grupo que consiste en (1) un ARNip, (2) una ribozima y (3)
 55 un ácido nucleico antisentido (incluidos ARN, ADN, PNA o un compuesto de los mismos), en el que la sustancia suprime la producción y secreción de un componente de la matriz extracelular seleccionado de colágeno, proteoglicano, tenascina, fibronectina, trombospondina, osteonectina y elastina y (ii) un vector que expresa dicho ARNip, dicha ribozima, dicho ácido nucleico antisentido y/o dicho polinucleótido quimérico de ADN/ARN.

La sustancia o materia liberada por el vehículo de la presente invención puede o no estar marcada. El marcaje
 60 permite el control del éxito o fallo de transporte, incrementos y disminuciones de las células diana, etc. y es particularmente útil a nivel de ensayo/investigación. Un marcador se puede seleccionar de cualquier marcador conocido por un experto en la materia, tales como, por ejemplo, cualquier radioisótopo, material magnético, sustancia que se une a una sustancia marcadora (por ejemplo, un anticuerpo), sustancia fluorescente, fluoróforo,
 65 sustancia quimioluminiscente y enzima, etc.

En la presente invención, "para una célula productora de matriz extracelular en el pulmón" o "para liberación a una célula productora de matriz extracelular en el pulmón" significa que es adecuada para su uso en las células productoras de matriz extracelular como una diana y esto incluye que es posible liberar una sustancia a esta célula, más rápidamente, eficientemente y/o en una cantidad mayor que a otras células, por ejemplo células normales. Por ejemplo, el vehículo usado en la presente invención puede liberar una sustancia a una célula productora de matriz extracelular en el pulmón a una velocidad y/o eficiencia de 1,1 veces o más, 1,2 veces o más, 1,3 veces o más, 1,5 veces o más, 2 veces o más o incluso 3 veces o más en comparación con otras células.

La presente invención se refiere así a una composición para tratar la fibrosis pulmonar que comprende el vehículo y el fármaco que controla una actividad o crecimiento de una célula productora de matriz extracelular en el pulmón, como se especifica en las reivindicaciones adjuntas.

En la presente invención, la fibrosis pulmonar incluye no solo fibrosis pulmonar en un sentido restringido, sino también fibrosis pulmonar en un sentido amplio que incluye la coexistencia de neumonía intersticial. La fibrosis pulmonar de la presente invención puede estar causada por cualquier neumonía intersticial, por ejemplo neumonía intersticial infecciosa asociada con neumonía viral, neumonía fúngica, neumonía por micoplasma, etc., neumonía intersticial asociada con enfermedad del colágeno tal como artritis reumatoide, esclerodermia sistémica, dermatomiositis, polimiositis, enfermedad mixta del tejido conjuntivo (MCTD), etc., neumonía intersticial asociada con exposición a radiación, neumonía intersticial inducida por fármacos causada por agentes anticancerosos tales como bleomicina, hierbas medicinales tales como Sho-sai-ko-to, interferón, antibióticos, paraquat, etc. y neumonía intersticial idiopática tal como fibrosis pulmonar idiopática, neumonía intersticial no específica, neumonía intersticial aguda, neumonía organizada criptogénica, enfermedad pulmonar intersticial asociada con bronquiolitis respiratoria, neumonía intersticial descamativa, neumonía intersticial linfoide, etc. y en consecuencia, también incluye estados crónicos de dicha neumonía intersticial. La fibrosis pulmonar de la presente invención incluye preferentemente estados crónicos de neumonía intersticial inducida por fármacos y neumonía intersticial idiopática.

En la composición de la presente invención, siempre que el retinoide contenido en el vehículo esté presente en un modo que funcione como agente dirigido, el vehículo puede contener una sustancia que se va a liberar en su interior, se puede fijar al exterior de una sustancia que se va a liberar o se puede mezclar con una sustancia que se va a liberar. Por tanto, en función de la vía de administración y del modo en el que el fármaco se libera, etc., la composición puede estar recubierta por un material adecuado tal como, por ejemplo, un recubrimiento entérico o un material que se disgrega con el tiempo o se puede incorporar en un sistema de liberación de fármaco adecuado.

La composición de la presente invención se puede administrar mediante diversas vías, incluyendo las vías oral y parenteral y ejemplos de las mismas incluyen, entre otras, las vías oral, intravenosa, intramuscular, subcutánea, local, intrapulmonar, intra vías-respiratorias, intratraqueal, intrabronquial, nasal, rectal, intraarterial, intraportal, intraventricular, intramedular, intra-ganglios linfáticos, intralinfática, intracerebral, intratecal, intracerebroventricular, transmucosa, percutánea, intranasal, intraperitoneal e intrauterina y se puede formular en una forma de dosificación adecuada para cada vía de administración. Dicha forma de dosificación y procedimiento de formulación se pueden seleccionar según sea adecuado de cualquier forma de dosificación y procedimientos conocidos (véase, por ejemplo, Hyojun Yakuzaigaku (Standard Pharmaceutics), Ed. de Yoshiteru Watanabe y col., Nankodo, 2003).

Los ejemplos de formas de dosificación adecuadas para administración oral incluyen, entre otros, polvo, gránulo, comprimido, cápsula, líquido, suspensión, emulsión, gel y jarabe y los ejemplos de la forma de dosificación adecuada para administración parenteral incluyen inyecciones tales como una solución inyectable, una suspensión inyectable, una emulsión inyectable y una inyección a prepararse inmediatamente antes de usar. Las formulaciones para administración parenteral pueden ser una forma tal como una solución o suspensión estéril isotónica acuosa o no acuosa.

El vehículo o la composición de la presente invención se puede suministrar en cualquier forma, pero desde el punto de vista de la estabilidad durante el almacenamiento, preferentemente se proporciona en una forma que se puede preparar inmediatamente antes de usar, por ejemplo en una forma que permita a un médico y/o un farmacéutico, un profesional de enfermería, otro paramédico, etc. prepararlo en el lugar del tratamiento o en las proximidades del mismo. En este caso, el vehículo o la composición de la presente invención se proporciona como uno o más recipientes que contienen al menos un elemento constituyente esencial del mismo y se prepara antes de usar, por ejemplo en un plazo de 24 horas antes de usar, preferentemente en un plazo de 3 horas antes de usar y más preferentemente inmediatamente antes de usar. Cuando se prepara, se puede usar un reactivo, un disolvente, un equipo de preparación, etc. que normalmente está disponible en un lugar de preparación, según sea adecuado.

La presente invención también se refiere por lo tanto a un kit de preparación para el vehículo o la composición como se especifica en la reivindicación 7 adjunta. El kit de la presente invención puede contener, además de lo anterior, instrucciones, un medio de registro electrónico tal como un CD o DVD relacionado con un procedimiento para preparar el vehículo y la composición de la presente invención o un procedimiento de administración, etc. Adicionalmente, el kit de la presente invención puede incluir todos los elementos constituyentes para completar el vehículo o la composición de la presente invención, pero no siempre tiene que incluir todos los elementos constituyentes. Por tanto, el kit de la presente invención no necesita incluir un reactivo o un disolvente que

normalmente está disponible en un lugar de tratamiento médico, una instalación experimental, etc., tal como, por ejemplo, agua estéril, solución salina fisiológica o una solución de glucosa.

5 La composición de la presente invención se puede usar en un procedimiento para controlar una actividad o crecimiento de una célula productora de matriz extracelular en el pulmón o un procedimiento para tratar la fibrosis pulmonar, incluyendo el procedimiento la administración de una cantidad eficaz de la composición a un sujeto que lo necesite. La cantidad eficaz a la que se hace referencia en el presente documento es, en un procedimiento de tratamiento de fibrosis pulmonar, por ejemplo, una cantidad que suprime el inicio o la recurrencia de fibrosis pulmonar, alivia sus síntomas, o retrasa o detiene su progresión y preferentemente es una cantidad que evita el inicio o la recurrencia de la fibrosis pulmonar o cura la fibrosis pulmonar. También es, preferentemente, una cantidad que no causa un efecto adverso que supere el beneficio de la administración. Dicha cantidad se puede determinar, según sea adecuado mediante un ensayo *in vitro* usando células cultivadas o mediante un ensayo en un modelo animal, tal como un ratón, una rata, un perro o un cerdo y dichos procedimientos de ensayo se conocen bien por un experto en la materia. Además, la dosis del retinoide contenido en el vehículo y la dosis del fármaco usado en el procedimiento se conocen por un experto en la materia o se pueden determinar según sea adecuado mediante el ensayo mencionado anteriormente, etc.

20 En el procedimiento descrito en el presente documento, la dosis específica de la composición administrada se puede determinar al tiempo que se tienen en consideración diversas condiciones con respecto a un sujeto que necesite el tratamiento, tal como la gravedad de los síntomas, el estado de salud general del sujeto, la edad, el peso corporal, el sexo del sujeto, la dieta, el momento y la frecuencia de administración, un medicamento usado en combinación, la respuesta al tratamiento, el cumplimiento del tratamiento, etc.

25 Como la vía de administración hay varias vías incluyendo tanto la vía oral como la parenteral y ejemplos de las mismas incluyen las vías oral, intravenosa, intramuscular, subcutánea, local, intrapulmonar, intra-vías respiratorias, intratraqueal, intrabronquial, nasal, rectal, intraarterial, intraportal, intraventricular, intramedular, intra-ganglios linfáticos, intralinfáticos, intracerebral, intratecal, intracerebroventricular, transmucosal, percutánea, intranasal, intraperitoneal e intrauterina.

30 La frecuencia de administración depende de las propiedades de la composición usada y las condiciones mencionadas anteriormente del sujeto y puede ser una pluralidad de veces al día (es decir, 2, 3, 4, 5, o más veces al día), una vez al día, cada pocos días (es decir, cada 2, 3, 4, 5, 6, o 7 días, etc.), unas pocas veces a la semana (por ejemplo, 2, 3, 4 veces, etc. a la semana), en semanas alternas o cada pocas semanas (es decir, cada 2, 3, 4 semanas, etc.).

35 En el procedimiento descrito en el presente documento, el término "sujeto" significa cualquier individuo vivo, preferentemente un animal, más preferentemente un mamífero y todavía más preferentemente un individuo humano. El sujeto puede estar sano o afectado por fibrosis pulmonar, que normalmente significa un sujeto afectado por neumonía intersticial o fibrosis pulmonar, o que tiene un riesgo de estar afectado por ellas. Por ejemplo, cuando se desea la prevención de la fibrosis pulmonar, los ejemplos típicos incluyen, pero no se limitan a, un sujeto afectado por neumonía intersticial, en particular por neumonía intersticial idiopática.

45 Adicionalmente, el término "tratamiento" incluye todos los tipos de intervención preventiva y/o terapéutica médicamente aceptable con fines de la cura, remisión temporal o prevención de un trastorno, etc. Por ejemplo, el término "tratamiento" incluye intervención médicamente aceptable de varios fines, incluyendo retrasar o detener la progresión de la fibrosis pulmonar, regresión o desaparición de lesiones, prevención del inicio y prevención de la recurrencia de la fibrosis pulmonar.

50 En el presente documento también se describe un procedimiento para liberar un fármaco a una célula productora de matriz extracelular en el pulmón, usando el vehículo anterior. Este procedimiento incluye, pero no se limita a, por ejemplo, una etapa de cargar una sustancia que se va a liberar en el vehículo y una etapa de administrar o añadir el vehículo que tiene la sustancia que se va a liberar que transporta a un ser vivo a o un medio, por ejemplo un medio de cultivo, que contiene una célula productora de matriz extracelular en el pulmón. Estas etapas se pueden conseguir como adecuadas de acuerdo con cualquier procedimiento conocido o con un procedimiento descrito en la presente memoria descriptiva, etc. El procedimiento de liberación anterior se puede combinar con otro procedimiento de liberación, por ejemplo otro procedimiento de liberación dirigido al pulmón. Además, el procedimiento anterior incluye un modo realizado *in vitro* y un modo en el que está marcada como objetivo una célula productora de matriz extracelular en el pulmón dentro del cuerpo.

60 Ejemplos

La presente invención se explica con detalle mediante referencia a los ejemplos específicos siguientes, pero estos ejemplos específicos son solo para fines ilustrativos y no limitan el alcance de la presente invención, como se especifica mediante las reivindicaciones adjuntas.

65 Ejemplo 1 (ejemplo de preparación) Preparación de ARNip

Tres tipos de ARNip dirigidos a gp46 (número de acceso en GenBank M69246), que es un homólogo en rata de la HSP47 y un ARNip aleatorio control se adquirieron en Hokkaido System Science Co., Ltd. Cada ARNip consiste en 27 bases que sobresalen en el extremo 3' y las secuencias son como sigue.

- 5
 Secuencia A: 5'-GUUCCACCAUAAGAUGGUAGACAACAG-3' (sentido, SEC ID N.º 1)
 5'-GUUGUCUACCAUCUUAUGGUGGAACA-3' (antisentido, SEC ID N.º 2)
 Secuencia B: 5'-CCACAAGUUUUUAUAUCCAAUCUAGCAG-3' (sentido, SEC ID N.º 3)
 5'-GCUAGAUUGGAUAUAAAACUUGUGGAU-3' (antisentido, SEC ID N.º 4)
 10 Secuencia C: 5'-CUAGAGCCAUUACAUAUJGACAAG-3' (sentido, SEC ID N.º 5)
 5'-UGUCA AUGUAAUGUAAUGGCUCUAGAU-3' (antisentido, SEC ID N.º 6)
 ARNip aleatorio: 5'-CGAUUCGCUAGACCGGCUUCAUUGCAG-3' (sentido, SEC ID N.º 7)
 5'-GCAAUGAAGCCGGUCUAGCGAAUCGAU-3' (antisentido, SEC ID N.º 8)

- 15 Adicionalmente, también se preparó ARNip marcado en el extremo 5' con el pigmento fluorescente 6-carboxifluoresceína (6-FAM).

Ejemplo 2 (ejemplo de preparación) Preparación de liposoma unido a VA que contiene ARNip

- 20 Como un liposoma, se usó un liposoma catiónico que contiene DC-6-14, colesterol y DOPE a una proporción molar de 4:3:3 (Lipotrust, Hokkaido System Science Co., Ltd.). 10 nmol de liposoma y 20 nmol de vitamina A (VA: all-trans retinol, Sigma) se mezclaron en DMSO usando un tubo de 1,5 ml, después se disolvieron en cloroformo, se evaporaron una vez y después se suspendieron en PBS (solución salina tamponada con fosfato). Después, el ARNip (10 µg/ml) obtenido en el ejemplo 1 y la suspensión de liposomas se mezclaron a una proporción de 1:1 (p/p). El VA libre y el ARNip contenidos en la suspensión de liposomas obtenida de este modo se retiraron mediante sistema de
 25 micropartición (Sartorius VIVASPIN 5000 MWCO PES), de modo que se proporciona un liposoma unido a VA que contiene ARNip (VA-lip-ARNip). La cantidad de VA añadido y la cantidad de VA contenido en el liposoma purificado se midieron mediante HPLC y la proporción de VA unido al liposoma se examinó; como resultado, se descubrió que la mayoría del VA (95,6 ± 0,42 %) estaba unido al liposoma. Adicionalmente, la eficiencia de la captación de ARNip
 30 en el liposoma se midió mediante el ensayo RiboGreen (Molecular Probes) y fue tan alta como de 94,4 ± 3,0 %. En el presente documento, en esta formulación, VA estaba expuesto al menos parcialmente en la superficie de la formulación.

Ejemplo 3. Actividad anti-fibrosis pulmonar in vivo de liposoma unido a VA que contiene ARNip

- 35
(1) Inducción de fibrosis pulmonar y administración del fármaco

- A ratas S-D macho (6 ratas/grupo, de 4 semanas de edad, Charles River Laboratories Japan, Inc.) se administró una vez 0,5 mg de bleomicina (BLM) disueltos en 0,5 cc de solución salina fisiológica en el pulmón por vía
 40 intratraqueal mediante canulación intratraqueal con anestesia, para producir un modelo de fibrosis pulmonar por bleomicina. Con este procedimiento, se da una fibrosis significativa en el pulmón, generalmente después de aproximadamente 3 semanas. El VA-lip-ARNip preparado en el ejemplo 2 (0,75 mg/kg como una cantidad de ARNip, 1 ml/kg en volumen, es decir 200 µl para una rata de 200 g) o PBS (1 ml/kg) se administró a las ratas a través de la vena de la cola, a partir del día de administración de bleomicina, a una frecuencia de 3 veces/semana.
 45 Se sacrificó a las ratas 21 días después de la administración de bleomicina y se analizó el fluido del lavado broncoalveolar (LBA), se cuantificó la hidroxiprolina en el pulmón y se realizó un análisis histológico del tejido pulmonar (véase la figura 1). Se usó una prueba t de Student para la evaluación de la diferencia estadísticamente significativa.

- 50 **(2) Análisis del fluido del LBA**

- El análisis del LBA se realizó del siguiente modo. Se administró a las ratas por vía intraperitoneal una dosis letal de pentobarbital sódico, se abrieron sus tórax, después se expuso la tráquea y se insertó una cánula en la tráquea. Posteriormente, se inyectaron 7 ml de solución salina fisiológica en el pulmón a través de la cánula traqueal y se
 55 recolectó el fluido del lavado. Este procedimiento de inyección y recolección se repitió 5 veces y los fluidos de lavado recolectados se combinaron y se centrifugaron a 250 x g durante 10 minutos. El número total de células se contó usando un citómetro y el recuento de la fracción celular se realizó usando una preparación de extendido de citoespín teñida con la tinción de May-Giemsa. Se contaron al menos 200 células y se clasificaron en macrófagos, eosinófilos, neutrófilos y linfocitos de acuerdo con los criterios morfológicos generales. Los resultados del recuento del número total de células se mostraron en la figura 2. Esta figura muestra que el número de células en el fluido de LBA del grupo de administración de VA-lip-ARNip (BLM ARNip) disminuyó significativamente hasta el nivel similar al de la rata control normal a la que se ha administrado PBS en lugar de bleomicina, en comparación con el grupo de administración de PBS (BLM solo), lo que sugiere que la inflamación ha mejorado.

- 65 **(3) Cuantificación de hidroxiprolina en tejido pulmonar**

Después del LAB se extirpó el pulmón de las ratas, después un pulmón entero se homogeneizó usando un homogeneizador de politrones y la hidroxiprolina pulmonar se cuantificó usando un procedimiento de Kivirikko y col., (Kivirikko KI y col., Analytical Biochemistry 1967; 19: 249 – 255). Es decir, el tejido pulmonar se homogeneizó en ácido clorhídrico 6N a 110 °C durante 18 horas y una alícuota de 25 µl se secó a 60 °C. Después, ello se disolvió en 1,2 ml de isopropanol al 50 %, se incubó con acetato citrato, pH 6,0 y 200 ml de solución de cloramina T al 56 % a temperatura ambiente durante 10 minutos, seguido de una incubación a 50 °C durante 90 minutos después de la adición de 1 ml de solución de Ehrlich; después se midió la absorbancia a 560 nm. Los resultados mostrados en la figura 3 indican que la cantidad de hidroxiprolina (µg) del pulmón del grupo de administración de VA-lip-ARNip (BLM ARNip) disminuyó significativamente en comparación con la del grupo de administración de PBS (BLM solo), lo que sugiere que la fibrosis del pulmón se había suprimido significativamente.

(4) Investigación histológica

Una parte del pulmón extirpado se fijó en formalina de acuerdo con un procedimiento de rutina y se sometió a tinción con hematoxilina-eosina (HE), tinción Azan (azocarmina, solución de azul naranja G de anilina) o inmunotinción con anticuerpo anti- α SMA. Con respecto a la inmunotinción, después de la desparafinización, las muestras se hicieron reaccionar a las muestras con un anticuerpo de ratón anti- α SMA (Nichirei Corporation, clon 1A4) como un anticuerpo primario, después con una IgG anti-ratón marcada con peroxidasa como un anticuerpo secundario y se desarrolló con DAB. Como muestran los resultados de la tinción de HE en la figura 4, en el grupo de administración de PBS (BLM día 21), se observaron hallazgos característicos de la fibrosis pulmonar, tales como desaparición de alvéolos pulmonares, imágenes de hemorragia e hiperplasia intersticial, mientras que en el grupo de administración de VA-lip-ARNip (BLM + ARNip), las lesiones fibróticas mejoraron significativamente. De un modo similar, como muestran los resultados de la tinción de Azan en la figura 5, en el grupo de administración de PBS (BLM solo), se observó una imagen fibrótica evidente caracterizada por aumento de tamaño del intersticio debido a una gran cantidad de fibrillas de colágeno teñidas de azul, mientras que en el grupo de administración de VA-lip-ARNip (BLM + ARNip), aparentemente se había suprimido la fibrosis. Además, como muestran los resultados de la tinción de α SMA de la figura 6, aunque se observó un gran número de células positivas a α SMA que tenían un color marrón en el intersticio en el grupo de administración de PBS (BLM solo), el número de células positivas a α SMA disminuyó significativamente en el grupo de administración de VA-lip-ARNip (BLM + ARNip).

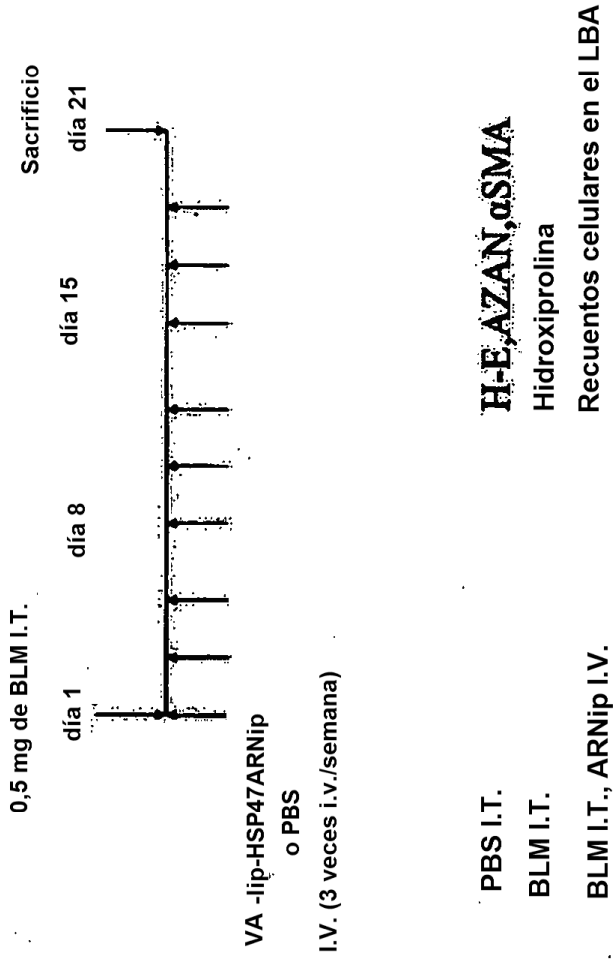
Considerando que el ARNip actúa básicamente en el citoplasma, los resultados anteriores indican que el retinoide funcionaba como un agente dirigido a las células productoras de matriz extracelular en el pulmón, de modo que se libera eficientemente un fármaco a estas células, conduciendo a una mejora significativa en los estados de enfermedad de la fibrosis pulmonar.

REIVINDICACIONES

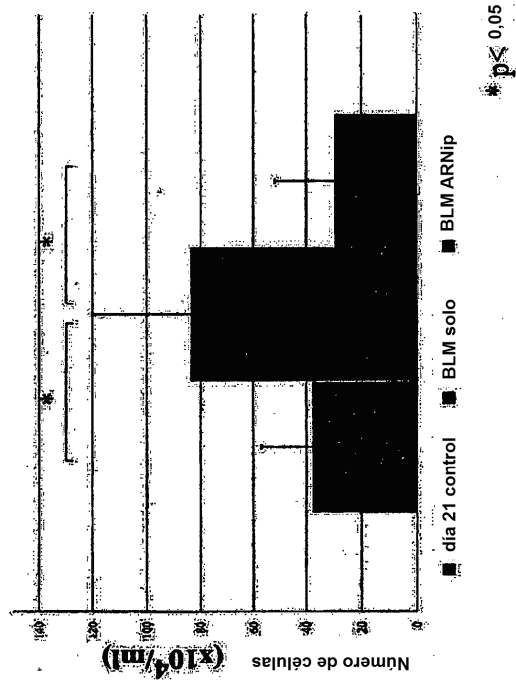
1. Una composición para su uso en un tratamiento de fibrosis pulmonar, que comprende un vehículo que comprende un retinoide como agente dirigido y un fármaco que controla la actividad o el crecimiento de células productoras de matriz extracelular en el pulmón, en el que el retinoide tiene un esqueleto en el que cuatro unidades de isoprenoide están unidas de un modo cabeza-cola, en la que el fármaco que controla la actividad o el crecimiento de las células productoras de matriz extracelular en el pulmón se selecciona del grupo que consiste en:
- 5 (i) un agente seleccionado del grupo que consiste en (1) un ARNip, (2) una ribozima, (3) un ácido nucleico antisentido y (4) un polinucleótido quimérico ADN/ARN, que dirige moléculas implicadas en la producción o secreción de dichas moléculas constituyentes de la matriz extracelular, en el que dicha molécula implicada en la producción o secreción de dichas moléculas constituyentes de la matriz extracelular es HSP 47, o una sustancia seleccionada del grupo que consiste en (1) un ARNip, (2) una ribozima y (3) un ácido nucleico antisentido, en el que la sustancia suprime la producción y secreción de un componente de la matriz extracelular seleccionado de colágeno, proteoglicano, tenascina, fibronectina, trombospondina, osteonectina y elastina y(ii) un vector que expresa dicho ARNip, dicha ribozima, dicho ácido nucleico antisentido y/o dicho polinucleótido quimérico de ADN/ARN.
- 10 15
2. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la molécula implicada en la producción o secreción de las moléculas constituyentes de la matriz extracelular es HSP47
- 20
3. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que el retinoide comprende retinol.
4. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el contenido de retinoide es 0,2 – 20 % en peso de todo el vehículo.
- 25
5. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el vehículo tiene una forma de liposoma y la proporción molar del retinoide frente al lípido contenido en el liposoma es 8:1 – 1:4.
6. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el fármaco y el vehículo se mezclan en un lugar de tratamiento médico o en sus proximidades.
- 30
7. Un kit para su uso en un tratamiento de fibrosis pulmonar, en el que el kit comprende uno o más recipientes que comprenden de forma individual o en combinación un fármaco para inhibir la actividad o el crecimiento de células productoras de matriz extracelular en el pulmón, un retinoide y si es necesario, una sustancia constituyente del vehículo distinta al retinoide, en el que el retinoide tiene un esqueleto en el que cuatro unidades de isoprenoide están unidas de un modo cabeza-cola, en el que el fármaco que controla la actividad o el crecimiento de las células productoras de matriz extracelular en el pulmón se selecciona del grupo que consiste en:
- 35 (i) un agente seleccionado del grupo que consiste en (1) un ARNip, (2) una ribozima, (3) un ácido nucleico antisentido y (4) un polinucleótido quimérico ADN/ARN, que dirige moléculas implicadas en la producción o secreción de dichas moléculas constituyentes de la matriz extracelular, en el que dicha molécula implicada en la producción o secreción de dichas moléculas constituyentes de la matriz extracelular es HSP 47, o una sustancia seleccionada del grupo que consiste en (1) un ARNip, (2) una ribozima y (3) un ácido nucleico antisentido, en el que la sustancia suprime la producción y secreción de un componente de la matriz extracelular seleccionado de colágeno, proteoglicano, tenascina, fibronectina, trombospondina, osteonectina y elastina y
- 40 (ii) un vector que expresa dicho ARNip, dicha ribozima, dicho ácido nucleico antisentido y/o dicho polinucleótido quimérico de ADN/ARN.
- 45

[Fig. 1]

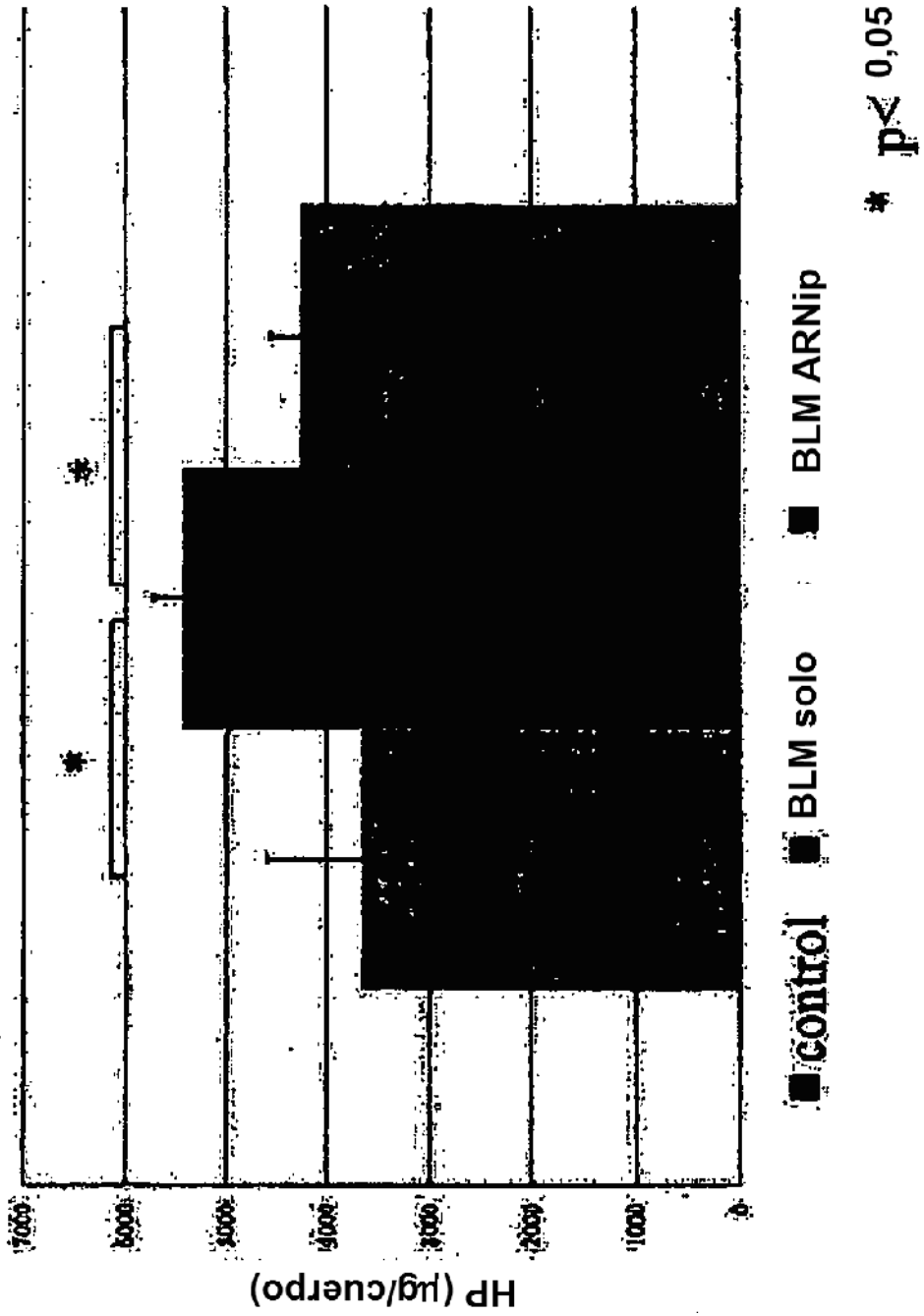
procedimientos



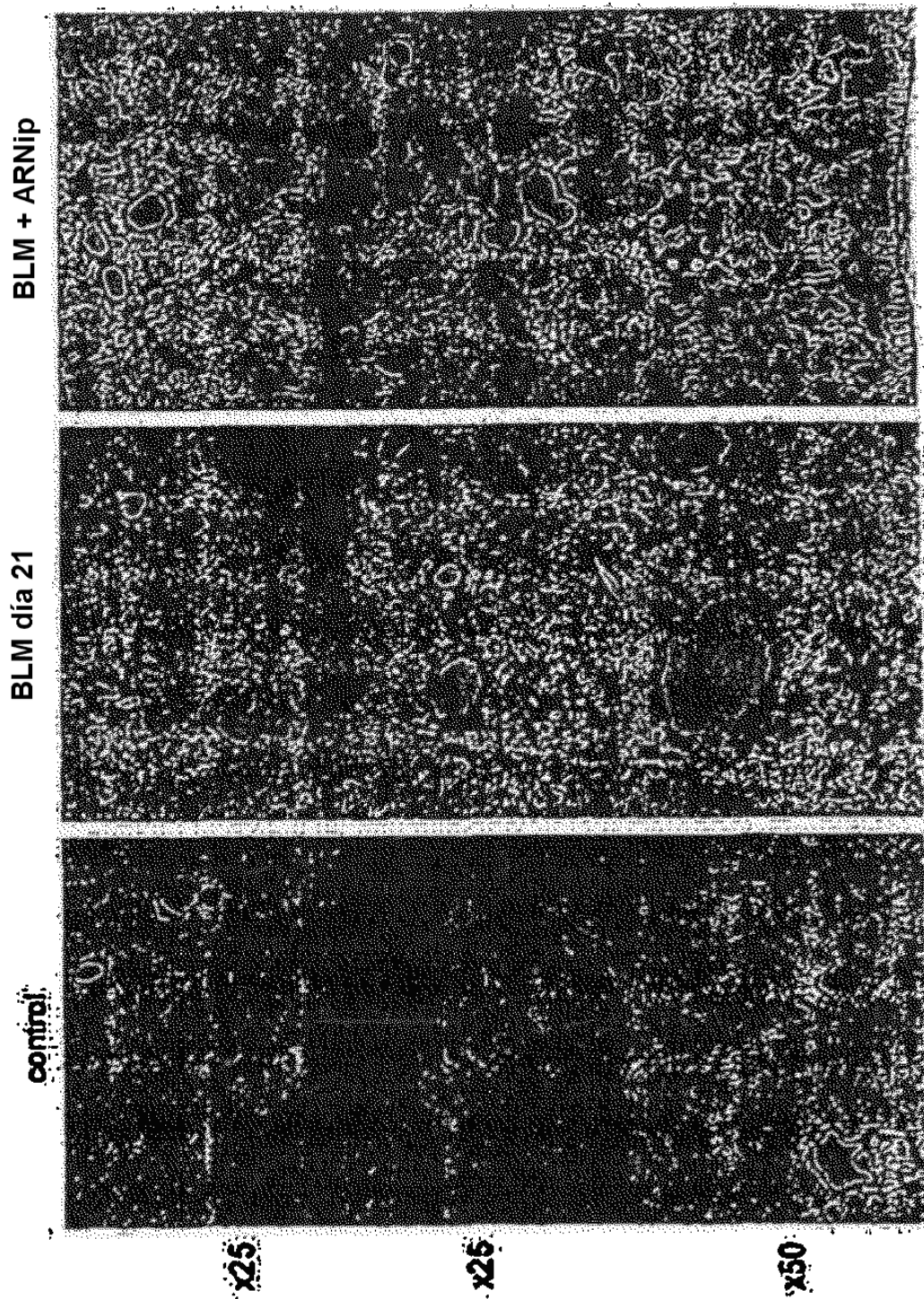
[Fig. 2]



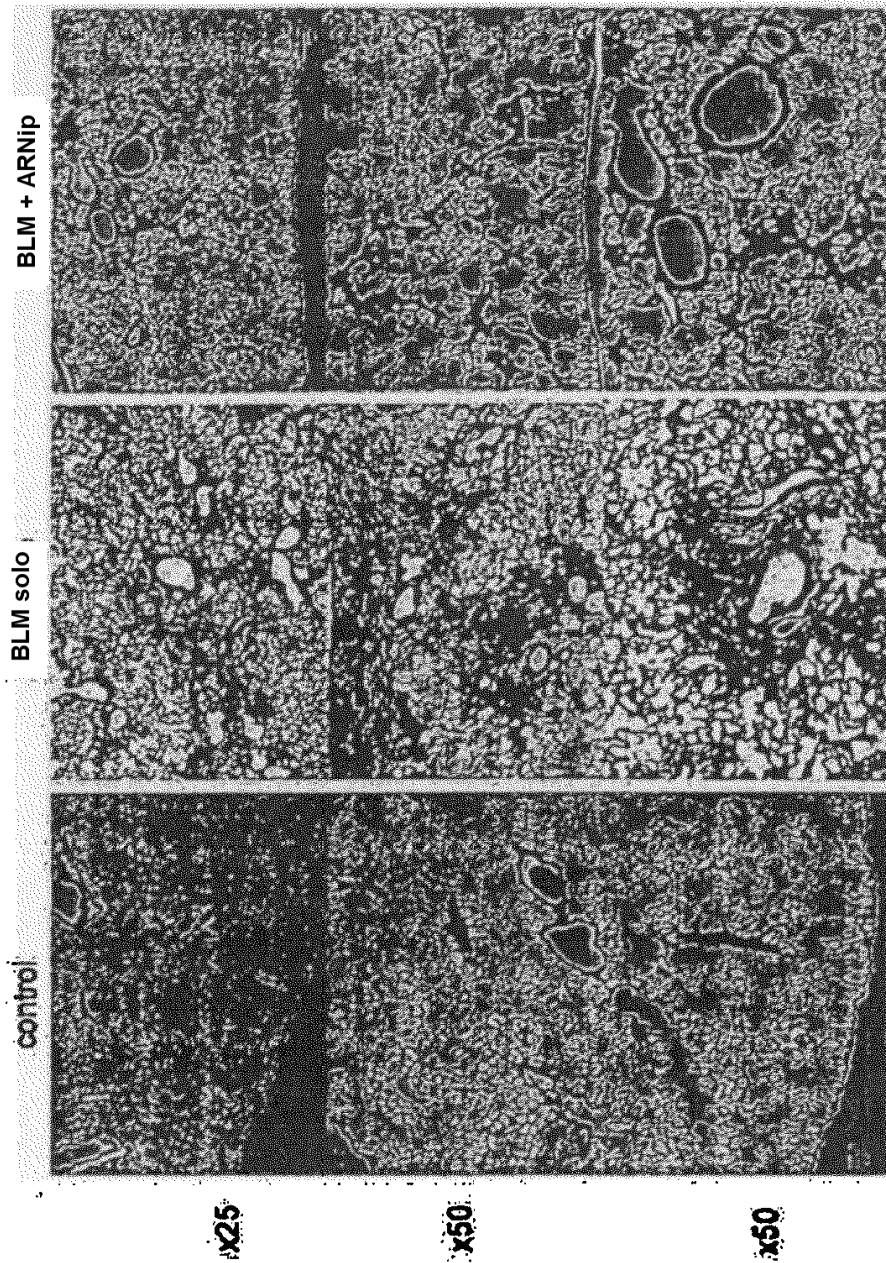
[Fig. 3]



[Fig. 4]



[Fig. 5]



[Fig. 6]

