(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 648 051**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/164 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.10.2010** **E 10425319 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2017** **EP 2444078**

(54) Título: **Uso de amidas de ácidos mono y dicarboxílicos en el tratamiento de enfermedades renales**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.12.2017

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

DELLA VALLE, FRANCESCO;
MIGLIACCIO, RAFFAELE y
DELLA VALLE, MARIA FEDERICA

(74) Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 648 051 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

Uso de amidas de ácidos mono y dicarboxílicos en el tratamiento de enfermedades renales

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una terapia para enfermedades renales y a las consiguientes alteraciones de la función renal, en particular, aunque no exclusivamente, de las enfermedades renales que se desarrollan en pacientes diabéticos o que se han sometido a un tratamiento antitumoral de quimioterapia usando un derivado de platino.

Antecedentes de la invención

La enfermedad renal crónica y la insuficiencia renal que se deriva de ella son enfermedades extremadamente frecuentes aunque poco diagnosticas; en realidad, se estima que el 17% de la población adulta está afectada por esta enfermedad.

La enfermedad renal más frecuente se caracteriza por glomérulos renales dañados.

Las enfermedades renales pueden ser congénitas o adquiridas; en particular las adquiridas pueden tener diversa etiología:

• inmunológica como el síndrome de Goodpasture, la nefritis lúpica y la nefropatía por inmunoglobulina A. En el caso de la enfermedad renal mediada inmunológicamente, la causa radica en la presencia de un fuerte estímulo antigénico que desencadena una reacción inmunitaria;

• dismetabólica y, en particular, nefropatía diabética, una de las causas más comunes de enfermedad renal crónica. La prevalencia es del 20-30% en pacientes que padecen diabetes tipo 1 y aproximadamente del 10% de los casos en pacientes que padecen diabetes tipo 2. Esta es una enfermedad insidiosa ya que se caracteriza por una aparición particularmente lenta (hasta 20-30 años desde la aparición de diabetes) y es prácticamente asintomática durante un largo periodo de tiempo; se produce inicialmente a través de una microalbuminuria (una cantidad de albúmina en la orina comprendida entre 30 y 300 mg/l) que lentamente se desarrolla en macroalbuminuria que indica una nefropatía manifiesta (una cantidad de albúmina en la orina que supera 300 mg/l, hasta alcanzar valores de 3 g en el plazo de 24 horas);

• hemodinámica, debida a hipertensión arterial. Una alteración en los mecanismos de presión del flujo sanguíneo renal conduce, a lo largo del tiempo, a una reducción de la capacidad de filtración renal;

• isquémica. La isquemia renal es el acontecimiento patogénico más frecuente implicado en enfermedad renal aguda y en la consiguiente necrosis tubular, tanto en riñones nativos como trasplantados;

• tóxica. La mayoría de los fármacos clínicamente importantes (agentes citotóxicos, agentes de quimioterapia, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, terapias con corticosteroides), y diversos productos químicos (tales como medios de contraste radiológico, disolventes), producen nefrotoxicidades que pueden provocar muy frecuentemente inflamación en el nivel del parénquima renal e insuficiencia funcional tanto transitoria como crónica.

Incluso en medicina veterinaria, las enfermedades renales destinadas a desarrollarse en enfermedad renal crónica constituyen una categoría clínica importante, representado la segunda causa de muerte en perros, después de enfermedades de origen tumoral, y la primera causa de muerte de gatos ancianos. Desde el punto de vista etiológico, se clasificaron con precisión las causas que determinan la pérdida, progresiva e irreversible, de la funcionalidad de las nefronas en animales pequeños (Squires *et al,* 1998) en:

- degenerativas: nefritis intersticial crónica; infarto renal

- autoinmunitarias: glomerulonefritis anti-GBM

- metabólicas: diabetes; hipertiroidismo (gatos); hipercalcemia

- neoplásicas: linfomas y carcinomas renales

- idiopáticas: amiloidosis; glomerulonefritis idiopática

- infecciosas: pielonefritis bacteriana; nefropatía de Lyme (borreliosis)

- mediadas por el sistema inmunitario: glomerulonefritis por inmunocomplejo

– tóxicas: fármacos nefrotóxicos (por ejemplo cisplatino, aminoglicósidos, AINE)

- traumáticas: rotura de la vejiga y la uretra.

En cualquier caso, independientemente de la etiología, en todas las enfermedades renales adquiridas, tanto en seres humanos como animales, hay una activación de los procesos inflamatorios principalmente destinada a contrarrestar los acontecimientos perjudiciales, pero que puede convertirse en la causa de glomeruloesclerosis renal y de fibrosis tubulointersticial que puede determinar el desarrollo de enfermedad renal crónica hasta la fase previa a la terminal (enfermedad renal de fase previa a la terminal) en la que se destruyen la mayoría de las nefronas. Uno de los dos objetivos principales de la nefrología es, ante todo, el de comprender el mecanismo que regula el paso de un daño renal agudo a la enfermedad renal fibrótica crónica dado que, una vez que la fibrogénesis ha comenzado, podría ser muy difícil, actualmente, intervenir en el proceso fibrótico; en cualquier caso, el objetivo de detener o al menos ralentizar la progresión de la enfermedad renal crónica sigue siendo extremadamente importante considerando que tal enfermedad también constituye un factor de riesgo importante para las enfermedades cardiovasculares. Respecto a esto, actualmente hay varios estudios dirigidos a comprender con precisión los mecanismos más significativos de aparición, con el fin de prevenir los fenómenos que determinan la irreversibilidad de la enfermedad. Entre estos fenómenos, el más significativo es el que induce la fibrosis tubulointersticial considerada la principal causa de la enfermedad renal crónica; la fibrosis provoca una acumulación excesiva de tipo extracelular, compuesta principalmente por colágeno, y está acompañada habitualmente por una pérdida progresiva de la función renal cuando se reemplaza el tejido normal por un tejido cicatricial. Uno de los fenómenos más estudiados actualmente está constituido por los procesos de control de la génesis de miofibroblastos y por el papel desempeñado por estas células en la formación del tejido cicatricial fibrótico. En particular, tales estudios intentan comprender la razón por la que un fenómeno reparador proporcionado habitualmente por el tejido, como el renal, sometido continuamente a una amplia cantidad de noxas, puede en un momento dado determinar un aumento excesivo de la matriz extracelular y, por tanto, una fibrosis tubulointersticial. Actualmente se está prestando especial atención a la génesis de miofibroblastos que parten tanto de células tubulares-epiteliales como de células endoteliales a través de un proceso de transformación fenotípica de epitelial a mesenquimal, intensamente estimulado por el TGF-1β (factor de crecimiento transformante). En realidad, la expresión de TGF-1β aumenta constantemente en el epitelio tubular renal durante un proceso activo de fibrogénesis. En modelos animales de daño renal, la dosis en el epitelio tubular renal del TGF-1β se considera un indicio interesante del estado de activación de la fibrogénesis y, por tanto, el estado de alteración funcional inducido por la enfermedad renal.

Independientemente de la amplia nueva información respecto a los mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo de enfermedades renales, aún han de descubrirse soluciones terapéuticas satisfactorias para controlar estos estados.

La palmitoiletanolamida (PEA) es el compuesto original de una familia de N-acilamidas denominadas aliamidas: una clase de moléculas lipídicas endógenas que pueden normalizar la actividad de células inmunitarias a través de un mecanismo de antagonista local. En cambio, los efectos analgésicos están relacionados con una normalización de la liberación controlada de factores trópicos como NGF que, si están presentes en exceso en los tejidos, hacen que las estructuras neuronales se vuelvan hipersensibles e hiperexcitables, con la aparición de hiperalgesia y alodinia. Desde el punto de vista clínico, la ingesta oral de productos que contienen PEA puede mejorar la sintomatología neuropática relacionada con la neuropatía periférica y también promover la recuperación funcional de la velocidad de conducción motora. PEA, a nivel experimental, también es eficaz en neuropatías dismetabólicas, en particular la administración de la misma a animales que se han hecho diabéticos con estreptozocina elimina la alodinia e induce una recuperación parcial del peso corporal y un aumento de los niveles de insulina en sangre. Estos animales también revelaron baja sobreproducción de radicales libres en sangre y los niveles de NGF en el nervio ciático. El documento WO 2008/075978 da a conocer un extracto de aceite rico en PEA para tratar la inflamación. De manera análoga a la PEA, las N-acilamidas dadas, formadas generalmente a partir de monoetanolamina y ácidos grasos dicarboxílicos, saturados e insaturados, no fisiológicos *per se* pero igualmente capaces de formar, durante el catabolismo, sustancias fisiológicamente presentes en el organismo de mamíferos, que no determinan, por tanto, acumulación y/o toxicidad de ningún tipo, demostraron poder determinar efectos farmacológicos similares a la PEA original.

Sumario de la invención

Ahora, se ha descubierto sorprendentemente que algunas moléculas que pertenecen a la clase de las amidas entre un aminoalcohol y un ácido mono y dicarboxílico son activas en el tratamiento de enfermedades renales. En particular, se ha observado que la palmitoiletanolamida (PEA) y la dietanolamida de ácido fumárico, un ácido graso dicarboxílico monoinsaturado presente normalmente en el organismo de mamíferos, revelaron una actividad considerable con respecto a dichas enfermedades.

Por tanto, un primer objeto de la presente invención está representado por la palmitoiletanolamida (PEA) para su uso en el tratamiento de enfermedades renales, en el que PEA está en forma micronizada o en forma ultramicronizada.

Un objeto adicional de la presente invención está constituido por PEA para su uso en el tratamiento de

enfermedades renales, en el que dicha PEA se administra por vía oral. Un aspecto de la presente divulgación está constituido por dietanolamida de ácido fumárico para su uso en el tratamiento de enfermedades renales, en disolución acuosa.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se basa en el sorprendente descubrimiento de que la administración exógena de una mono o diamida de un ácido monocarboxílico C12-C20, saturado o monoinsaturado, o de un ácido dicarboxílico C4-C14, saturado o monoinsaturado, respectivamente, con una amina seleccionada de entre monoetanolamina y serina y en particular la administración oral de palmitoiletanolamida preferiblemente en forma micronizada (PEAm) o en forma ultramicronizada (PEAum) y/o de dietanolamida de ácido fumárico, administrada preferiblemente en forma solubilizada en medios acuosos adecuados, puede mejorar sustancialmente la función renal en un mamífero afectado por la enfermedad renal, con particular referencia a la nefropatía diabética y nefropatía por agentes antitumorales. Los presentes inventores también descubrieron que la mejora de la función renal está asociada con una menor expresión del TGF-1β considerado un indicio considerable de la fibrogénesis en progreso. La mejora de la función renal también se confirma en pacientes afectados por nefropatía inflamatoria y nefropatía diabética. Según la presente invención, dicho ácido monocarboxílico C12-C20, saturado o monoinsaturado, es ácido palmítico.

En un aspecto de la divulgación, dicho ácido dicarboxílico C4-C14, saturado o monoinsaturado, se selecciona de entre ácido fumárico, ácido azelaico y ácido transtraumático.

La palmitoiletanolamida es un producto comercial, que puede prepararse a través de métodos convencionales, bien conocidos para un experto en la técnica, tales como los que proporcionan la reacción entre etanolamina o serina, posiblemente en forma protegida, y dicho ácido mono o dicarboxílico en condiciones de condensación adecuadas, que también pueden proporcionar el uso de agentes de condensación.

El término “PEA en forma micronizada” o “PEAm” se usa para indicar palmitoiletanolamida en la que al menos el 94% o al menos el 95% o el 96% de las partículas tiene una dimensión menor de 10 micrómetros y preferiblemente al menos el 77% o al menos el 78% o el 80% de las partículas tiene una dimensión menor de 6 micrómetros. Puede prepararse PEAm según la divulgación de la patente europea nº EP 1 207 870 B1.

El término “PEA en forma ultramicronizada” o “PEAum” se usa para indicar palmitoiletanolamida en la que al menos el 97% o al menos el 98% o al menos el 99% o el 99,9% de las partículas tiene dimensiones menores de 6 micrómetros y preferiblemente al menos el 57% o al menos el 58% o al menos el 59% o el 59,6% de las partículas tiene dimensiones menores de 2 micrómetros. Puede prepararse PEAum según la divulgación de la solicitud de patente nº PCT/IT2009/000399.

La dietanolamida de ácido fumárico puede preparase mediante síntesis según la divulgación del ejemplo 10 de la patente n.º US 5.618.842.

Por tanto, la presente invención se refiere a una mono o diamida de un ácido monocarboxílico C12-C20, saturado o monoinsaturado, o de un ácido dicarboxílico C4-C14, saturado o monoinsaturado, respectivamente, con una amina seleccionada de entre monoetanolamina y serina, o mezclas de las mismas, para su uso en el tratamiento de enfermedades renales, en particular pero no exclusivamente, enfermedades renales provocadas por enfermedades dismetabólicas o por agentes tóxicos. Según la invención, dicha mono o diamida de un ácido monocarboxílico C12-C20, saturado o monoinsaturado, o de un ácido dicarboxílico C4-C14, saturado o monoinsaturado es PEA en forma micronizada (PEAm).

En una realización diferente, se usa PEA en forma ultramicronizada (PEAum), sola o mezclada con PEAm.

En un aspecto de la presente divulgación, se usa dietanolamida de ácido fumárico en forma solubilizada en un disolvente acuoso adecuado.

<u>Actividad farmacológica de los compuestos de la invención</u>

<u>Aparición de daño renal después de la administración de estreptozocina a ratones</u>

El modelo de estreptozocina en ratones representa un modelo clásico y conocido de hiperglucemia que puede inducir un daño renal progresivo en el animal que conduce a la enfermedad renal con claras alteraciones de los parámetros característicos.

El modelo aplicado es tal como sigue: se mantuvieron ratones macho C57BL6/J en condiciones de cuidado convencionales. Se indujo diabetes en ratones de 8 semanas de edad y con un peso promedio de aproximadamente 22 g por medio de una inyección intraperitoneal de estreptozocina en tampón citrato (55 mg/kg de peso/día) durante 5 días consecutivos. Se trataron los animales de control en las mismas condiciones usando el tampón citrato solo.

Se administraron los tratamientos por vía oral, por medio de un tubo, usando tanto palmitoiletanolamida micronizada-PEAm (10,0 mg/kg) suspendida en un portador como palmitoiletanolamida ultramicronizada PEAum (10,0 mg/kg) suspendida en un portador; se compararon los resultados con animales de control tratados con el portador solo. Se usó una carboximetilcelulosa al 0,5% como portador.

Se administró dietanolamida de ácido fumárico en solución salina acuosa estéril mediante inyección intraperitoneal (10,0 mg/kg); se compararon los resultados con los animales tratados con solución salina estéril sola.

Se realizó la administración del portador y de las dos suspensiones diferentes que contenían palmitoiletanolamida o de la disolución de inyección que contenía dietanolamida de ácido fumárico, una vez al día empezando a partir del día de la última administración de estreptozocina. Antes del sacrificio, se recogió la sangre de la vena safena usando una microjeringa para determinar, a través de métodos convencionales, los niveles de glucemia, hemoglobina glicosilada y creatinina del suero.

Se administró la evaluación de TGF-1β en el tejido renal a través del siguiente método:

se homogeneizaron pequeños fragmentos de la corteza renal, cuidadosamente separados y pesados, en tampón Tris-HCl 10 mM a pH 7,4 que contenía NaCl 2 M, PMSF 1 M (fluoruro de fenilmetilsulfonilo, como inhibidor de proteasa), EDTA 1 mM y el 0,01% de Tween 80. Se centrifugaron las muestras a 19.000 rpm durante 30 minutos y se recogió el sobrenadante, se midió y se conservó a -80ºC. Se realizó la evaluación del TGF-1β usando el kit de ELISA comercial (Quantikine KitTM, Res & Diagn Systems, Mineápolis, EE.UU.) y el valor expresado en pg/mg de proteínas totales. Se midió la concentración de proteínas totales usando la prueba Bio-Rad comercial (Hercules, Ca, EE.UU.).

Se recopilaron los resultados obtenidos en la tabla 1.

Tabla 1

Parámetro examinado	Animales no diabéticos (10 animales)	Animales diabéticos tratados por vía oral con el portador solo (10 animales)	Animales diabéticos tratados con PEA micronizada - PEAm (10 animales)	Animales diabéticos tratados con PEA ultramicroni-zada -PEAum (10 animales)	Animales diabéticos tratados mediante inyección i.p. con solución salina sola (10 animales)	Animales diabéticos tratados mediante inyección i.p. con dietanolamida de ácido fumárico solubilizada en solución salina (10 animales)
Peso corporal (g)	27,82 ± 1,18	25,12 ± 1,10	26,52 ± 1,08	26,12 ± 1,21	24,43 ± 1,15	26,22 ± 1,02
Glucemia (mg/dl)	122,2 ± 5,62	408,45 ± 33,12	386,12 ± 36,76	380,34 ± 34,16	406,32 ± 33,44	386,19 ± 33,98
Hemoglobina glicosilada %	4,89 ± 0,05	12,80 ± 0,44	11,32 ± 0,38	11,01 ± 0,18	13,41 ± 0,63	12,12 ± 0,26
Peso del riñón/peso corporal	6,65 ± 0,04	8,65 ± 0,85	7,85 ± 0,44	7,15 ± 0,38	9,00 ± 0,56	7,02 ± 0,46
Cantidad de albúmina excretada con la orina (18 h antes del sacrificio)	33,7 (26,2-41,5)	340,5 (182,2-630,3)	289,4 (166,4-480,6)	151,5 (71,3-283,8)	315,05 (201,3-582,4)	135,7 (94,6-171,4)
Concentración de creatinina en el suero (mg/dl)	0,21 ± 0,01	1,11 ± 0,02	0,81 ± 0,01	0,44 ± 0,01	1,51 ± 0,08	0,51 ± 0,03
Nivel de TGF-1β (pg/mg)	7,5 ± 0,8	24,2 ± 5,8	15,0 ± 3,0	10,3 ± 2,5	25,3 ± 4,6	11,7 ± 3,2

Aparición de daño renal después de la administración de cisplatino a ratones

El cisplatino, un agente de quimioterapia conocido y ampliamente usado, produce de manera notoria un daño renal grave en el 50% de los pacientes sometidos a tratamiento. De manera experimental, se usa un modelo animal en ratones, en los que el cisplatino induce nefrotoxicidad grave con consiguiente enfermedad renal. El modelo aplicado

es tal como sigue: se mantuvieron ratones macho C57BL6/J en condiciones de cuidado convencionales. Se indujo nefrotoxicidad en ratones de 8 semanas de edad y con un peso promedio de aproximadamente 23 g, por medio de una inyección intraperitoneal de diclorhidrato de cisplatino en solución salina (20 mg/kg en una administración). Los animales de control se trataron en las mismas condiciones usando la solución salina sola. Los animales se sacrificaron 72 h después del tratamiento con cisplatino.

Se administraron 6 tratamientos por vía oral, uno cada 12 h por medio de un tubo, usando tanto palmitoiletanolamida micronizada - PEAm (10,0 mg/kg) suspendida en un portador como palmitoiletanolamida ultramicronizada - PEAum (10,0 mg/kg) suspendida en un portador; el primer tratamiento se llevó a cabo 12 horas antes de la administración del cisplatino. Se compararon los resultados con animales de control tratados con el portador solo. Se usó una disolución de carboximetilcelulosa al 0,5% como portador.

Se administró dietanolamida de ácido fumárico en solución salina acuosa estéril mediante inyección intraperitoneal (10,0 mg/kg) con una posología análoga a la de PEA; se compararon los resultados con animales tratados con solución salina estéril sola.

Antes del sacrificio, se recogió la sangre de la vena safena usando una microjeringa para medir, a través de métodos convencionales, los niveles de creatinina del suero.

El nivel de TGF-1β en el tejido renal se midió a través del siguiente método: se homogeneizaron pequeños fragmentos de la corteza renal, cuidadosamente separados y pesados, en tampón Tris-HCl 10 mM a un pH 7,4 que contenía NaCl 2 M, PMSF 1 M (fluoruro de fenilmetilsulfonilo, como inhibidor de proteasa), EDTA 1 mM y el 0,01% de Tween 80. Se centrifugaron las muestras a 19.000 rpm durante 30 minutos y se recogió el sobrenadante, se midió y se conservó a - 80ºC. Se midió la cantidad del TGF-1β usando el kit de ELISA comercial (Quantikine KitTM, Res & Diagn Systems, Mineápolis, EE.UU.) y el valor expresado en pg/mg de proteínas totales. Se midió la concentración de proteínas totales usando la prueba Bio-Rad comercial (Hercules, Ca, EE.UU.).

Se recopilaron los resultados obtenidos en la tabla 2.

Tabla 2

Parámetro examinado	Animales de control (10 animales)	Animales con cisplatino tratados con el portador solo (10 animales)	Animales con cisplatino tratados con PEA micronizada -PEAm (10 animales)	Animales con cisplatino tratados con PEA ultramicronizada -PEAum (10 animales)	Animales con cisplatino tratados mediante inyección i.p. con solución salina sola (10 animales)	Animales con cisplatino tratados mediante inyección i.p. con dietanolamida de ácido fumárico solubilizada en solución salina (10 animales)
Peso corporal (g)	26,12 ± 1,11	23,10 ± 1,22	23,58 ± 1,13	24,55 ± 1,09	24,22 ± 1,45	24,15 ± 1,12
Peso del riñón/peso corporal	6,44 ± 0,03	7,22 ± 0,80	7,85 ± 0,34	6,89 ± 0,42	8,15 ± 0,46	6,58 ± 0,26
Cantidad de albúmina excretada con la orina (18 h antes del sacrificio)	37,4 (31,7 - 44,6)	363,75 (282,8 - 735,9)	270,90 (206,9 - 405,8)	175,9 (91,7 - 260,8)	351,57 (258,1 - 623,4)	181,4 (96,3 - 225,6)
Concentración de creatinina en el suero (mg/dl)	0,22 ± 0,01	1,26 ± 0,05	0,92 ± 0,03	0,48 ± 0,02	1,36 ± 0,02	0,83 ± 0,06
Dosis de TGF-1β (pg/mg)	8,2 ± 0,7	25,3 ± 6,0	15,8 ± 3,5	9,4 ± 3,2	22,1 ± 4,3	9,1 ± 2,8

Efecto de palmitoiletanolamida ultramicronizada - PEAum en pacientes nefropáticos

Se administró palmitoiletanolamida a pacientes en forma de comprimidos que contenían cada uno 600 mg de principio activo en forma ultramicronizada; se administraron 2 comprimidos al día (uno cada 12 horas, después de

las comidas) a pacientes durante 60 días consecutivos).

Se llevó a cabo la determinación de la GRF (tasa de filtración glomerular) mediante el marcador endógeno de creatinina según los criterios de la National Renal Foundation de Estados Unidos (K/DOQI directrices de práctica clínica para la enfermedad de riñón crónica, 2002), usando la ecuación de Cockcroft-Gault (Cockcroft D.W. *et al*, 1976).

Los resultados se indicaron en la tabla 3.

Tabla 3

	abr	Edad	Sexo	Diagnóstico	Glucemia en ayunas		Tasa de filtración glomerular GFR (aclaramiento de creatinina)	
					T 0	T 60	T 0	T 60
Paz-01	S.G.	65	M	Nefropatía inflamatoria crónica	N.D.	N.D.	26,4	44,6
Paz-02	S.C.	71	H	Nefropatía inflamatoria crónica	N.D.	N.D.	21,4	35,2
Paz-03	F.S.	62	M	Nefropatía inflamatoria crónica	N.D.	N.D.	20,7	36,1
Paz-04	M.R.	61	H	Nefropatía diabética (diabetes tipo 2)	210 mg/dl compensado con 10 U. de insulina de liberación inmediata	110 mg/dl compensado con 12 U. de insulina de liberación lenta	18,9	41,4
Paz-05	B.V.	77	M	Nefropatía diabética (diabetes tipo 2)	240 mg/dl compensado con 10 U. de insulina de liberación inmediata	230 mg/dl compensado con 10 U. de insulina de liberación inmediata	22,4	35,6
Paz-06	N.C.	69	M	Nefropatía diabética (diabetes 2)	280 mg/dl compensado con 10 U. de insulina de liberación inmediata + 20 U. de insulina de liberación lenta	210 mg/dl compensado con 10 U. de insulina de liberación inmediata + 20 U. de insulina de liberación lenta	21,8	39,8

Los resultados indicados anteriormente muestran claramente que PEA, en particular cuando se administra por vía oral en forma micronizada o ultramicronizada, puede usarse satisfactoriamente en el tratamiento de enfermedades renales en un mamífero. Además, la dietanolamida de ácido fumárico reveló ser activa a través de inyección intraperitoneal.

Por tanto, los compuestos de la invención pueden usarse, tanto para fines humanos como veterinarios, en el tratamiento de enfermedades renales.

Tales enfermedades se seleccionan preferiblemente de entre:

- nefropatía diabética

- nefroangioesclerosis

- pielonefritis

- enfermedad de riñón poliquístico (riñón poliquístico)

- síndrome de Alport

- síndrome de Lesch-Nyham

- síndrome de Goodpasture

- nefritis lúpica

- nefropatía por inmunoglobulina A

- necrosis tubular

- glomerulonefritis

- estenosis uretral

- nefropatías yatrógenas (por AINE, por fármacos citotóxicos, por litio, por antibióticos, por ciclosporina, etc.)

- nefropatías por radiaciones terapéuticas

- nefropatías de los ancianos.

Los compuestos de la invención pueden, por tanto, formularse para administración oral, bucal, parenteral, rectal o transdérmica.

PEA puede formularse preferiblemente para administración oral.

La dietanolamida de ácido fumárico puede formularse preferiblemente para administración oral o inyección considerando la alta solubilidad de tal molécula sintética en agua.

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

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

Para administración bucal, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos formulados de manera convencional, adecuados para la absorción al nivel de la mucosa bucal. Las formulaciones bucales típicas son comprimidos para administración sublingual.

Los compuestos de la invención pueden formularse para administración parenteral mediante inyección. Las formulaciones para la inyección pueden estar en forma de una dosis, por ejemplo, en un vial, con un conservante añadido. Las composiciones pueden estar en una forma tal como suspensiones, disoluciones o emulsiones en portadores oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Alternativamente, el principio activo puede estar en forma de polvo que va a reconstituirse, antes de su uso, con un portador adecuado, por ejemplo con agua estéril.

La dietanolamida de ácido fumárico puede formularse fácilmente en disoluciones acuosas estériles y no pirogénicas según la bibliografía convencional de la industria farmacéutica.

Según la presente invención, los compuestos de la invención también pueden formularse como composiciones rectales tales como supositorios o enema de retención, por ejemplo, que contiene los componentes básicos de los supositorios comunes tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las composiciones descritas previamente, los compuestos de la invención también pueden formularse como preparaciones de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo, subcutánea, transcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Por tanto, por ejemplo, los compuestos de la invención pueden formularse con materiales de poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, en forma de una emulsión en un aceite adecuado) o resinas de intercambio iónico.

Según la presente invención, la dosificación de un compuesto de la invención, o de mezclas del mismo, propuesta para la administración a un hombre (con un peso corporal de aproximadamente 70 kg) oscila entre 1 mg y 2 g y, preferiblemente entre 100 mg y 1 g del principio activo por unidad de dosis. La unidad de dosis puede administrarse, por ejemplo, desde 1 hasta 4 veces al día. La dosificación la determinará el método de administración seleccionado. Debe considerarse que pueden requerirse variaciones frecuentes de la dosis según la edad y el peso del paciente, y también según la gravedad del estado clínico que va a tratarse. Por último, la dosis exacta y el método de administración serán según el juicio del médico o veterinario en cuestión.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse usando métodos convencionales, tales como los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, Mack Pub. Co., N.Y., EE.UU., 17ª edición, 1985.

A continuación se muestran ejemplos no exhaustivos de composiciones farmacéuticas según la invención.

Ejemplos de formulaciones

Ejemplo 1

Cada comprimido contiene:

- PEAm	300,00 mg
- Celulosa microcristalina	78,47 mg
- Croscarmelosa de sodio	45,00 mg
- Polivinilpirrolidona	10,00 mg
- Estearato de magnesio	4,00 mg
- Polisorbato 80	2,00 mg

Ejemplo 2

Cada comprimido contiene:

- PEAum	300,00 mg
- Celulosa microcristalina	78,47 mg
- Croscarmelosa de sodio	45,00 mg
- Polivinilpirrolidona	10,00 mg
- Estearato de magnesio	4,00 mg
- Polisorbato 80	2,00 mg

Ejemplo 3

Cada comprimido contiene:

- Celulosa microcristalina	156,94 mg
- Croscarmelosa de sodio	90,00 mg
- Polivinilpirrolidona	20,00 mg
- Estearato de magnesio	8,00 mg

- Polisorbato 80	4,00 mg

Ejemplo 4 (ejemplo de referencia)

Cada comprimido contiene:

- Dietanolamida de ácido fumárico	400,00 mg
- Celulosa microcristalina	100,00 mg
- Croscarmelosa de sodio	80,00 mg
- Polivinilpirrolidona	15,00 mg
- Estearato de magnesio	7,00 mg
- Polisorbato 80	6,00 mg

Ejemplo 5

Una dosis de 5 g de microgránulos que se disuelven por vía oral, para uso pediátrico, contiene:

- PEAum	50,00 mg
- Azúcar no cariogénico	200,00 mg
- Excipientes farmacéuticamente aceptables c.s.p.	5,00 g

Ejemplo 6

Una dosis de 5 ml de suspensión estéril, para uso pediátrico, contiene:

- PEAum	80,00 mg
- Carboximetilcelulosa	25,00 mg
- Agua doblemente destilada c.s.p.	5,00 ml

Ejemplo 7

Una dosis de 5 g de microgránulos que se disuelven por vía oral, contiene:

- PEAum	600,00 mg
- Azúcar no cariogénico	200,00 mg
- Excipientes farmacéuticamente aceptables c.s.p.	5,00 g

Ejemplo 8

Cada envase bifásico de 5 ml de dosis unitaria, contiene:

En el gel acuoso:

- Sal de sodio de ácido hialurónico	80,00 mg
- Agua doblemente destilada c.s.p.	2,50 ml

En el gel oleoso:

- PEAum	600,00 mg
- Monoestearato de glicerilo (Geleol)	40,00 mg
- aceite vegetal c.s.p.	2,50 ml

Ejemplo 9

Cada cápsula de gelatina blanda, para uso veterinario (perro y gato), contiene:

- PEAum	100,00 mg
- Excipientes oleosos farmacéuticamente aceptables	300,00 mg

Ejemplo 10 (ejemplo de referencia)

Un vial de vidrio de 2 ml contiene:

- Dietanolamida de ácido fumárico	100,00 mg
- Solución salina estéril c.s.p.	2,0 ml

Ejemplo 11 (ejemplo de referencia)

Un vial de vidrio liofilizado de 4 ml contiene:

- Dietanolamida de ácido fumárico	200,00 mg
- Glicocol	85,00 mg

Un vial con disolvente de 4 ml contiene:

- Solución salina estéril	4,0 ml

REIVINDICACIONES

1. Palmitoiletanolamida en forma micronizada, o total o parcialmente en forma ultramicronizada para su uso en el tratamiento de enfermedades renales.

2. Palmitoiletanolamida para su uso según la reivindicación 1, en la que al menos el 94% o al menos el 95% o el 96% de las partículas de dicha palmitoiletanolamida micronizada tiene una dimensión menor de 10 micrómetros y preferiblemente al menos el 77% o al menos el 78% o el 80% de las partículas de dicha palmitoiletanolamida micronizada tiene una dimensión menor de 6 micrómetros.

3. Palmitoiletanolamida para su uso según la reivindicación 1, en la que al menos el 97% o al menos el 98% o al menos el 99% o el 99,9% de las partículas de dicha palmitoiletanolamida ultramicronizada tiene dimensiones menores de 6 micrómetros y preferiblemente al menos el 57% o al menos el 58% o al menos el 59% o el 59,6% de las partículas de dicha palmitoiletanolamida ultramicronizada tiene dimensiones menores de 2 micrómetros.

4. Palmitoiletanolamida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en el tratamiento de enfermedades renales provocadas por enfermedades dismetabólicas o por agentes tóxicos.

5. Palmitoiletanolamida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en el tratamiento de enfermedades renales en la que dichas enfermedades renales se seleccionan de entre:

- nefropatía diabética
- nefroangioesclerosis
- pielonefritis
- enfermedad renal poliquística (riñón poliquístico)
- síndrome de Alport
- síndrome de Lesch-Nyham
- síndrome de Goodpasture
- nefritis lúpica
- nefropatía por inmunoglobulina A
- necrosis tubular
- glomerulonefritis
- estenosis uretral
- nefropatías yatrógenas (por AINE, por fármacos citotóxicos, por litio, por antibióticos, por ciclosporina,)
- nefropatías por radiaciones terapéuticas
- nefropatías de los ancianos.

6. Palmitoiletanolamida para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicho tratamiento es oral.

7. Palmitoiletanolamida para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que dicha palmitoiletanolamida está contenida en una composición farmacéutica en una cantidad que oscila entre 1 mg y 2 g, o entre 100 mg y 1 g del principio activo por unidad de dosificación.

8. Palmitoiletanolamida para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que dicha palmitoiletanolamida está contenida en una composición farmacéutica seleccionada de entre comprimidos, cápsulas, disoluciones, jarabes, suspensiones, posiblemente del tipo de liberación controlada, para administración oral; comprimidos para administración bucal o sublingual; suspensiones, disoluciones o emulsiones en portadores oleosos o acuosos para administración inyectable; supositorios o enema de retención para administración rectal; preparaciones de depósito para administración subcutánea, transcutánea o intramuscular o para inyección intramuscular.

9. Palmitoiletanolamida para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en tratamientos humanos.

10. Palmitoiletanolamida para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en tratamiento veterinario.