



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 089**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/575** (2006.01)  
**A61K 47/36** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61P 25/16** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05820886 .9**  
96 Fecha de presentación : **31.10.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1814558**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.08.2007**

54 Título: **Métodos y composiciones para reducir la neurodegeneración en esclerosis lateral amiotrófica.**

30 Prioridad: **01.11.2004 US 624100 P**  
**16.11.2004 US 628421 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**05.05.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**05.05.2011**

73 Titular/es: **Seo Hong Yoo**  
**537 Spencer Drive**  
**Wyckoff, New Jersey 07481, US**

72 Inventor/es: **Yoo, Seo Hong**

74 Agente: **Zuazo Araluze, Alexander**

ES 2 358 089 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

Métodos y composiciones para reducir la neurodegeneración en esclerosis lateral amiotrófica.

La presente descripción se refiere a composiciones y métodos para mejorar o tratar al menos un síntoma de un proceso o enfermedad neurodegenerativa.

5 En cualquier momento dado, tantos como 30.000 americanos padecen esclerosis lateral amiotrófica (ALS), que casi siempre es fatal. La ALS, también conocida como enfermedad de Lou Gehrig, es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que ataca a las neuronas motoras del cerebro y la médula espinal y provoca debilidad y atrofia muscular. Los síntomas tempranos incluyen pérdida de destreza y el modo de andar. Según progresa la enfermedad, los pacientes llegan a quedar paralizados y requieren asistencia para respirar. La esperanza de vida de 10 pacientes con ALS habitualmente es de 3 a 5 años después del diagnóstico siendo la causa principal de muerte la pérdida de función respiratoria.

La etiología de la ALS está sólo parcialmente comprendida. Los casos familiares (hereditarios) componente sólo aproximadamente el 5-10% de todos los pacientes con ALS. Dentro de este subconjunto de pacientes con ALS, uno de cada cinco porta el único defecto genético identificado hasta la fecha, una mutación en el gen SOD1. El alelo 15 mutante conduce a la producción de una proteína que se cree que es tóxica para las neuronas motoras. La mayoría de los casos, es decir, el 90-95% restante, surge aparentemente de forma espontánea y sin un patrón identificable. Por tanto, parece que la ALS es capaz de atacar a cualquiera en cualquier momento. Las terapias eficaces son escasas o inexistentes.

El lector puede informarse adicionalmente en cuando al estado de la técnica por referencia a los siguientes 20 documentos: WO 01/56547 A (YOO, SEO, HONG) 9 de agosto de 2001 (09-08-2001), WO 00/04875 A (YOO, SEO, HONG) 3 de febrero de 2000 (03-02-2000), WO 2004/012686 A (NITROMED, INC; GARVEY, DAVID, S; IYENGAR, RADHA) 12 de febrero de 2004 (12-02-2004), KEENE C DIRK ET AL: "A bile acid protects against motor and cognitive deficits and reduces striatal degeneration in the 3-nitropropionic acid model of Huntington's disease" EXPERIMENTAL 25 NEUROLOGY, vol. 171, nº 2, octubre de 2001 (10-2001), páginas 351-360, XP0023750471 ISSN: 0014-4886, RODRIGUES CECILIA M P ET AL: "Bilirubin and amiloid-beta peptide induce cytochrome c release through mitochondrial membrane permeabilization" MOLECULAR MEDICINE (NEW YORK), vol. 6, nº 11, noviembre de 2000 (200011), páginas 936-946, XP009064467 ISSN: 1076-1551. Puede encontrarse un análisis detallada de la importancia de estas descripciones en el archivo de seguimiento.

Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición que comprende una solución acuosa se 30 caracterizan en las reivindicaciones dependientes.

En realizaciones que contienen tanto polisacárido soluble no de almidón como producto de conversión del almidón de elevado peso molecular, las cantidades de cada uno son tales que cuando se combinan juntos en la composición, son suficientes para permitir que el componente UDCA, el producto de conversión del almidón de elevado peso molecular, el polisacárido soluble no de almidón y el compuesto farmacéutico, si lo hay, permanezcan en solución a cualquier pH dentro de un intervalo de pH seleccionado. 35

En algunas realizaciones de la descripción, se proporciona una composición de terapia de combinación que puede aumentar la intensidad de respuesta a o la eficacia de un agente farmacéutico. Más específicamente, la administración de una composición de la descripción que comprende un UDCA y riluzol a un sujeto que padece un trastorno neurodegenerativo puede tener más de un efecto aditivo de la administración de cada compuesto solo.

40 Algunas realizaciones ejemplares específicas de la descripción pueden comprenderse por referencia, en parte, a la siguiente descripción y los dibujos adjuntos, en los que:

la FIGURA 1A es la esperanza de vida y su resultado se muestra como el porcentaje de supervivencia en el tiempo cuando el animal muere;

45 la FIGURA 1B es un ensayo de rotarod (rodillo giratorio) y su resultado se muestra como el tiempo que permanecieron sobre el rodillo antes de caerse todas las semanas hasta la muerte;

la FIGURA 2 es una gráfico de barras que muestra los resultados de un ensayo de viabilidad celular con células de tipo silvestre, células A4V, y células G93A en el que las células no se trataron (panel de la izquierda) o se incubaron con 200 nM de UDCA solubilizado en solución de la descripción (panel central), o 20 µM de UDCA solubilizado en solución de la descripción (panel de la derecha);

50 la FIGURA 3 es un gráfico de barras que muestra los resultados de un ensayo de viabilidad celular con células de tipo silvestre, células A4V, y células G93A en el que las células no se trataron (panel de la izquierda) o se incubaron con S-nitrosoglutatión 500 µM (GSNO; panel central), o GSNO 500 µM seguido de una solución de UDCA 20 µM de la descripción;

la FIGURA 4A es una micrografía que muestra células A4V no tratadas (células de control);

la FIGURA 4B es una micrografía que muestra células A4V incubadas con S-nitrosoglutatión 500  $\mu$ M (GSNO);

la FIGURA 4C es una micrografía que muestra células A4V incubadas con GSNO 500  $\mu$ M y después, incubadas en sucesión con 20  $\mu$ M de UDCA solubilizado en solución de la descripción;

la FIGURA 4D es una micrografía que muestra células G93A no tratadas;

5 la FIGURA 4E es una micrografía que muestra células G93A incubadas con GSNO 500  $\mu$ M; y

la FIGURA 4F es una micrografía que muestra células G93A incubadas con GSNO 500  $\mu$ M y después, incubadas en sucesión con 20  $\mu$ M de UDCA solubilizado en solución de la descripción.

10 Aproximadamente el 85-90% de los pacientes con ALS de aparición en el adulto no tienen historia familiar de la enfermedad. Esta incidencia aparentemente aleatoria o fortuita ha conducido a algunos facultativos a identificar estos casos como ALS esporádica (SALS). Por el contrario, la ALS puede heredarse como una afección dominante autonómica en aproximadamente el 10-15% de los pacientes. Estos casos se han identificado como ALS familiar (FALS). En aproximadamente un quinto de los casos de FALS, el gen mutante es una enzima citoplasmática, la Cu/Zn superóxido dismutasa-1 (SOD). Se han identificado más de 90 mutaciones en la Cu/Zn SOD y están extendidas a lo largo de más de 30 sitios. Estas mutaciones pueden dar lugar a una nueva función adversa que conduce a FALS en oposición a la simple alteración de una función normal del producto génico. Por ejemplo, en experimentos con ratones transgénicos que sobre-expresan una Cu/Zn SOD humana mutante (A4V, G93A, G85R, G37R), no había correlación entre las pérdidas de actividad de SOD1 y la aparición o gravedad de la enfermedad.

20 Los síntomas y la patología de pacientes con FALS con mutaciones en SOD1 se parecen mucho a los de pacientes con SALS. El progreso clínico y las alteraciones patológicas en las neuronas motoras de ratones que expresan SOD1 mutante también son sorprendentemente similares a las encontradas en pacientes con SALS, lo que sugiere que los mecanismos de neurodegeneración para SALS y FALS pueden compartir componentes comunes. Las mitocondrias desempeñan una tarea central en muchas vías metabólicas y apoptóticas que regulan la vida y la muerte de las células. Las mitocondrias también son el sitio de inicio de la cascada apoptótica intrínseca, que puede activarse por la liberación de factores pro-apoptóticos que pueden actuar de un modo dependiente de caspasa o independiente de caspasa. La disfunción mitocondrial puede estar directamente implicada en la patogénesis de la ALS.

25 La disfunción mitocondrial causa muerte de las neuronas motoras predisponiéndolas a excitotoxicidad mediada por calcio, aumentando la generación de especies de oxígeno reactivas, y/o iniciando la vía apoptótica intrínseca. La disfunción mitocondrial puede provocar liberaciones cuantales de factores pro-apoptóticos, tales como citocromo c, el factor inductor de la apoptosis (AIF), y endoG, desde mitocondrias individuales, quizá en respuesta a toxicidad mediada por calcio local, por ejemplo, en sinapsis de excitación. Esta toxicidad local podría inducir la muerte de compartimientos subcelulares, por ejemplo, las ramificaciones dendríticas o axonales. Este tipo de degeneración compartimental subcelular podría ser insuficiente para inducir que la célula muera inmediatamente, pero podría propagarse a los cuerpos celulares en un periodo de tiempo. Coherente con este escenario, en ALS, los axones se degeneran en dirección distal a proximal (muerte retrógrada) y las dendritas llegan a atrofiarse antes de la muerte final de la neurona motora. Este mecanismo de muerte celular puede ser único para la degeneración neuronal ya que las neuronas tienen ramificaciones subcelulares complejas, y puede progresar de forma relativamente lenta en comparación con los mecanismos de muerte celular típicos en otros tipos celulares. Como consecuencia, puede ser que en cualquier momento dado en el transcurso de la enfermedad, solamente una pequeña cantidad de células esté muriendo realmente de apoptosis.

40 La degeneración de neuronas motoras por mutación en SOD1 puede investigarse en cultivo celular y en modelos de ratones transgénicos. En análisis in vitro, puede observarse la muerte extendida y progresiva de las neuronas motoras en mutaciones sin sentido tales como G93A (glicina a alanina en la posición 93) y A4V (alanina a valina en la posición 4) en el gen de la Cu/Zn-superóxido dismutasa humana (hSOD1). Por ejemplo, se evaluó la viabilidad de las células con hSOD1 de tipo silvestre, G93A, y A4V 24 h después de la diferenciación neuronal usando tanto el ensayo MTT como tinción con azul de tripán. La viabilidad se reducía significativamente en el tiempo. En las células de tipo silvestre, la viabilidad disminuía significativamente a las 48 h después de la diferenciación neuronal (85,91  $\pm$  9,08%) (P < 0,05), y era de 59,41  $\pm$  13,54% a las 72 h (P < 0,01). La viabilidad disminuía incluso más en células G93A (63,71  $\pm$  6,25%) y A4V (58,85  $\pm$  7,83%) en comparación con células silvestres (100 + 6,97%) a las 24 h después de la diferenciación neuronal. A las 48 h, la viabilidad se reducía adicionalmente hasta 23,12  $\pm$  8,96% en células G93A y 20,79  $\pm$  8,07% en células A4V (P < 0,01). A las 72 h, estas células mutantes estaban casi muertas con viabilidades a aproximadamente el 0%. Estos resultados sugieren que las mutaciones G93A o A4V en hSOD1 hacen a las neuronas motoras más vulnerables. En vista de estos resultados, los análisis realizados de acuerdo con la presente descripción pueden, en algunas realizaciones, realizarse a aproximadamente las 24 h para evitar la viabilidad sustancialmente inferior que puede existir en momentos puntuales posteriores.

55 Los ratones transgénicos que expresan G93A o A4V desarrollan un grave síndrome degenerativo de las neuronas motoras a pesar de las actividades SOD normales o por encima del normal. Por el contrario, estos síntomas no existen en ratones en los que Cu/Zn SOD está eliminada o sobre-expresada.

El óxido nítrico (NO) puede desempeñar una tarea en los procesos fisiológicos y patológicos en el sistema nervioso central y las mitocondrias pueden ser las dianas principales para la toxicidad con NO en el cerebro. El NO puede interactuar con un anión superóxido para formar peroxinitritos reactivos, que pueden causar muerte celular por daño oxidativo, alteración del metabolismo energético, la homeostasis del calcio, y la función mitocondrial. Esta toxicidad puede evitarse por un inhibidor de la NOS y un aceptor de óxido nítrico, es decir, un aceptor de radicales peroxinitrito e hidroxilo. El S-nitrosoglutatión (GSNO) puede ser un donante de NO útil que puede liberar lenta y espontáneamente NO en condiciones fisiológicas. El GSNO puede ser un vehículo de almacenamiento y/o transporte para el NO en el cuerpo. Una enzima metabólica para el GSNO puede estar conservada de bacterias a seres humanos. El GSNO endógeno, que puede generarse en células endoteliales y células astrogiales durante estrés oxidativo, puede localizarse en el cerebelo en ratas. Por tanto, el GSNO puede ser un depósito endógeno de NO y puede desempeñar una o más tareas en el cerebro. De forma interesante, puede una apoptosis notable cuando las células se tratan con GSNO.

Algunas de las enzimas Cu/ZnSOD mutantes de FALS pueden inducir una actividad peroxidativa significativamente aumentada en comparación con la proteína de tipo silvestre in vitro. El peroxinitrito, un producto del superóxido (O<sub>2</sub>) y el óxido nítrico (NO), reacciona con el Cu<sup>2+</sup> de SOD mutantes, produciendo iones nitronio, lo que conduce a la nitración de proteínas y posterior neurotoxicidad, las neuronas motoras de pacientes con ALS muestran inmuno-reactividad aumentada a nitrotirosina. La actividad peroxidasa potenciada puede aumentar la producción de radicales hidroxilo, que podrían dañar las neuronas.

En algunas realizaciones, una composición de ácido biliar de la descripción puede carecer de una o más de las características desventajosas de las formas de dosificación comerciales existentes de UDCA. Además, una composición de ácido biliar de la descripción puede, en algunas realizaciones, mejorar y/o tratar al menos un síntoma de la ALS y/o ALS avanzada. Las formas de dosificación de ácido biliar, de acuerdo con algunas realizaciones de la descripción, pueden ser adecuadas o adaptables para administración oral y parenteral. En algunas realizaciones, una composición de ácido biliar de la descripción puede incluir una molécula intacta de UDCA y un producto soluble acuoso de la conversión del almidón (por ejemplo, un producto resultante de la hidrólisis del almidón). Una composición de ácido biliar, de acuerdo con algunas realizaciones de la descripción, puede solubilizarse en agua y puede permanecer en solución acuosa sin precipitación a cualquier pH.

En algunas realizaciones, la solubilidad de UDCA en una solución de la descripción puede ser aproximadamente 3.000 veces mayor que la de UDCA comercializado (0,15 mol frente a 0,05 mmol) y puede ser 300 veces mayor que la de TUDCA. Una solución de la descripción puede, en algunas realizaciones, suministrar UDCA solubilizado a la sangre, el cerebro, el estómago, el duodeno, el yeyuno, el íleo y/o el colon. En algunas realizaciones, una forma de dosificación oral y parenteral puede contener, por ejemplo, 500 mg de UDCA y puede tener una C<sub>máx</sub> que es al menos 8 veces mayor que una forma de UDCA comercial existente y un T<sub>máx</sub> que es aproximadamente 4-6 veces más corto que una forma de UDCA comercial existente.

Además, de acuerdo con algunas realizaciones, una composición de ácido biliar de la descripción puede no contener ninguna precipitación a cualquier pH y puede funcionar como un fármaco sistémico. Puede administrarse una solución, de acuerdo con algunas realizaciones, de forma concurrente con uno o más compuestos farmacéuticos (por ejemplo, un compuesto farmacéutico que es terapéuticamente activo con la ALS). La administración de una composición de ácido biliar de la descripción con otro compuesto farmacéutico puede, en algunas realizaciones, (a) aumentar la intensidad de una respuesta al compuesto farmacéutico, (b) aumentar la eficacia del compuesto farmacéutico, (c) disminuir la dosis necesaria del compuesto farmacéutico, y/o (d) disminuir la toxicidad del compuesto farmacéutico. Las soluciones de la descripción también pueden administrarse por separado, en términos tanto de la vía como del tiempo de administración.

Una solución de la descripción puede usarse, en algunas realizaciones, para tratar o mejorar la enfermedad de ALS y/o la enfermedad de ALS avanzada. Por ejemplo, una solución de la descripción puede incluir un compuesto farmacéutico que disminuye la muerte de neuronas motoras tal como pasiniazida (tuberculostático), benzotiazida (diurético, antihipertensivo), prednisolona (glucocorticoide), analgésico tópico de mentol, (antipurítico), naftalenosulfonato de mebhidrolina (H1, antihistamina), triclormetiazida (diurético, antihipertensivo), oxitetraciclina (antibacteriano), sulfato de arcaína (inhibidor de NOS, inhibidor de NMDA, antiprotozoario), eritromicina (antibacteriano), glutatión (envenenamiento por metales pesados, antioxidante), trioxsaleno (agente melanizante, antipsoriásico), nihidrina HCl (vasodilatador periférico), desmetildiazepam (sedante, tranquilizante menor), tonzilamina HCl (antihistamina), valproato (anticonvulsivo Na), aminofenazona (antipirético, analgésico), sulfametizol (antibacteriano), droperidol (neuroleptico), 2-tiouracilo para la tiroides (depresor), ácido quinurénico (nutriente en enfermedades de deficiencia de vitamina B), ácido fusídico (antibacteriano), leucovorina Ca (antianémico, antídoto para antagonistas de ácido fólico), sulfato de esparteína (oxitócico), amigdalina (anti-inflamatorio, antineoplásico experimental), pratnoxina HCl (anestésico; tópico), furosemida (diurético, antihipertensivo), dinitolmida (antiprotozoario), budesonida (anti-inflamatorio), flopropiona (antiespasmódico), fluorometolona (glucocorticoide, anti-inflamatorio), N-formilmetilfenilalanina (péptido quimiotáctico), tiopental Na (anestésico) lansoprazol (antiulcerante), tosilato de bretillo (inhibidor de la liberación de orepinefrina), cefamandol Na (antimicrobiano), oxibendazol (antihelmíntico), cicloleucilglicina (inhibe la sensibilidad a dopamina R inducida por narcóticos), dantroleno Na (relajante del músculo esquelético), tetraquinona (queratolítico), piperazina (antihelmíntico), esculina (anti-inflamatorio), etisterona (progestina), dimetadiona (anticonvulsivo), griseofulvina (antifúngico, inhibe la mitosis en metafase, interacciona con microtúbulos

polimerizados y proteínas asociadas), acetaminosalol (analgésico, antipirético), isoguvacina HCl (agonista GABA), putrescina diHCl (inhibidor de la ornitina descarboxilasa, factor de crecimiento celular), emetina HCl (antiemético, inhibe la síntesis de ARN, ADN y proteínas), sulfanilamida (antibacteriano), mimosina (agente depilatorio), acetilcolina (depresor cardíaco, miótico, vasodilatador periférico), mesilato de pralidoxima (reactivador de colinesterasa), lisitriptofanil-lisina (acetato que se une al ADN), hecogenina (precursor de esteroides), acetato de prednisolona (glucocorticoide), albendazol (antihelmíntico), hidrocortizida (diurético), demeclociclina HCl (antibacteriano), nitrofurazona (anti-infeccioso tópico), dicloxacilina Na (antibacteriano), alfa-tocoferol (deficiencia de vitamina E), tetraciclina HCl (antiemético, antibacteriano, anti-riquetsiano), fenofibrato (anti-hiperlipémico), probenecid (uricosúrico), tretinoína (queratolítico), acetaminofeno (analgésico, antipirético), hidrastinina HCl (cardiotónico, homeostático uterino), acetato de d[Arg-2]quiotorfina (analgésico), NMDA (agonista NMDA), cefmetazol Na (antimicrobiano), ribavirina (Antiviral), 0-bencil-L-serina (derivado aminoacídico), picrotoxina (estimulante, convulsivo, antagonista de GABA R, ictiotoxina), oxetazina (anestésico local), sulfatiazol (antibacteriano), triclormetina (antineoplásico, citotóxico), nabumetona (anti-inflamatorio), cloranfenicol (antibacteriano, anti-riquetsiano, inhibe la síntesis de proteínas), riluzol, ginseng y su extracto, glicirricina y ácido glicirrónico, derivados de carboquinona, coenzima Q10, creatina, factor de crecimiento-1 tipo insulina, minociclina, mecamserina, xaliproden, gabapentina, dextrometorfano, talampanel, IL-1, TR-500, procisteína, factor neurotrófico derivado de cerebro, baclofeno, tizanidina, benzodiazepinas, glicopirrolato, atropina, quinina, fenitoína y morfina.

Las sales biliares hidrófobas suministradas a ratas pueden inducir apoptosis en el hígado. Además, la coadministración de ácido ursodesoxicólico (UDCA) puede inhibir la apoptosis de los hepatocitos in vivo. La apoptosis tanto de en hepatocitos como en células no hepáticas puede inducirse con diversos factores tales como ácidos hidrófobos, etanol, factor- $\alpha$  de crecimiento transformante, un anticuerpo Fas agonista, o ácido ocaidaico. Sorprendentemente, el UDCA puede atenuar la apoptosis y presentar citoprotección modulando la perturbación de la membrana mitocondrial, la translocación de Bax y/o la liberación de citocromo c.

El ácido ursodesoxicólico (ácido 3D-7D-dihidroxi-5D-colánico; UDCA) es un ácido biliar hidrófilo no tóxico y normalmente presente en la bilis humana, aunque en una baja concentración de sólo aproximadamente el 3% de los ácidos biliares totales. El UDCA puede usarse para el tratamiento de diversos trastornos colestáticos para los que es el único fármaco aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA). Un componente principal de la bilis del oso, UDCA, puede ser útil como agente farmacéutico para el tratamiento de y la protección contra muchos tipos de enfermedades hepáticas. Sus usos médicos actualmente incluyen la disolución de cálculos biliares radiolúcidos y diversos trastornos colestáticos que son cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, colestasis intrahepática en el embarazo, enfermedad hepática asociada con fibrosis quística, varios trastorno hepáticos pediátricos, y enfermedad crónica de injerto contra hospedador del hígado.

La acción farmacológica del UDCA puede incluir el remplazo y/o desplazamiento de los ácidos biliares tóxicos a través de UDCA de un modo dependiente de la dosis, efectos citoprotectores de un modo dependiente de la dosis, estabilización/protección de las membranas celulares de n modo dependiente de la dosis, efectos antiapoptóticos de un modo dependiente de la dosis, efectos inmunomoduladores debido a la activación del receptor de glucocorticoides intracelular de un modo dependiente de la dosis, efectos anti-inflamatorios debidos a la represión de NF- $\kappa$ B y la inhibición de la inducción de la óxido nítrico sintasa, estimulación de la secreción de bilis de un modo dependiente de la dosis, estimulación de la exocitosis y la inserción de transportadores de membrana canaliculares de un modo dependiente de la dosis.

El UDCA es prácticamente insoluble a pH 1 a 8. La solubilidad de su forma protonada es de aproximadamente 0,05 mM. La solubilidad de su metabolito conjugado con taurina (TUDCA; 0,45 mM) es aproximadamente diez veces mayor que la solubilidad de UDCA. Además, el TUDCA es el único ácido biliar (BA) con solubilidad relativamente baja cuando está protonado. Después de administración oral, aproximadamente del 30 al 60% del UDCA se absorbe a lo largo del yeyuno y el íleo por difusión pasiva no iónica y se absorbe en el íleo por mecanismos de transporte activo y en pequeña medida (el 20% de una dosis ingerida) en el colon debido a la insolubilidad del UDCA cristalino, que causa una disolución extremadamente lenta e incompleta debido a la baja solubilidad acuosa de sus moléculas no ionizadas y la mayor lipofilicidad que las especies de sales biliares ionizadas, y por lo tanto pueden dividirse en las membranas biológicas.

Una vez captado por los hepatocitos, el UDCA puede conjugarse con TUDCA y GUDCA, siendo los dos últimos los ácidos biliares secretados en seres humanos y excretados en la bilis por la eliminación hepática de primer paso. Por consiguiente, sus niveles sanguíneos son extremadamente bajos en la circulación sistémica. Los ácidos biliares experimentan reciclado hepático extensivo, o el UDCA libre también puede secretarse por los hepatocitos en la bilis donde puede reabsorberse de forma activa y eficaz por los colangiocitos. El UDCA y el GUDCA se absorben por mecanismos de transporte tanto activos como pasivos, mientras que el UDCA tauro-conjugado (TUDCA) puede transportarse de forma activa en el íleo terminal.

En algunas realizaciones, una dosis de UDCA por encima de 10+12 mg/kg por día puede no aumentar adicionalmente su proporción en la bilis ya que una gran cantidad del UDCA puede biotransformarse en CDCA a través del ácido 7-ceto-litocólico por las bacterias intestinales. Como alternativa, el UDCA puede convertirse en CDCA por epimerización del grupo 7 $\beta$ -hidroxilo y adicionalmente en ácido litocólico (LCA). Por lo tanto, con dosis crecientes de UDCA disminuye la absorción de UDCA.

En algunas realizaciones, la administración de una composición de la descripción puede conseguir cantidades adecuadas de UDCA en el hígado, en la circulación sistémica, y/o en el cerebro para tener un efecto terapéutico. Una solución de la descripción puede, en algunas realizaciones, presentar solubilidad acuosa significativamente aumentada de UDCA, permeabilidad aumentada de la membrana, protección de la epimerización de UDCA en CDCA.

5 El tiempo de supervivencia y la calidad de vida para pacientes con ALS pueden mejorarse por terapia respiratoria proporcionada mientras se duerme durante las fases tempranas de la enfermedad y métodos de alimentación alternativos que mantienen una buena nutrición según progresa la enfermedad y llega a ser difícil el tragar. Hasta la fecha, solamente un fármaco, el riluzol, se ha aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos para el tratamiento de ALS. Sin embargo, la duración de la vida de pacientes que reciben riluzol  
10 solamente se amplía en unos pocos meses. Las investigaciones relacionadas con células madre y terapia génica son fronteras prometedoras, pero aún no han potenciado las opciones disponibles para los médicos de tratamiento.

15 Sin el deseo de limitarse a ningún mecanismo particular de acción, la presente descripción proporciona soluciones estables y transparentes de ácidos biliares solubles que pueden mejorar un proceso neurodegenerativo. En algunas realizaciones de la descripción, las composiciones comprenden riluzol. El riluzol, el único fármaco para tratar la ALS que hasta ahora ha recibido la aprobación de la FDA, puede funcionar reduciendo la cantidad de glutamato liberado durante la transducción de señales. La eficacia del riluzol se ha demostrado principalmente en dos ensayos clínicos controlados principales. Los efectos adversos más frecuentes del fármaco son náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, astenia, somnolencia, vértigos, parestesia circunmoral, dolor abdominal y mareos. De éstos, los vértigos, la diarrea, las náuseas, la parestesia circunmoral y la anorexia aparecen más frecuentemente en pacientes que reciben dosis más  
20 elevadas. Generalmente se han observado niveles séricos elevados de transaminasa en los tres meses desde el comienzo del tratamiento con riluzol, sin embargo, estos niveles retroceden después de dos a seis meses de tratamiento. Se sugiere el control de los niveles séricos de transaminasa durante el primer año de tratamiento con riluzol.

25 Los ácidos biliares pueden actuar como agentes de señalización intracelular, que modulan el transporte celular, alteran los niveles intracelulares de Ca<sup>2+</sup>, y activan los receptores de superficie celular. El ácido ursodesoxicólico (UDCA) es un ácido biliar hidrófilo con eficacia clínica demostrada en el tratamiento de trastornos hepatobiliares. El UDCA puede conjugarse rápidamente con glicina o taurina in vivo para producir los ácidos glicoursodesoxicólico y tauroursodesoxicólico (TUDCA), respectivamente. El UDCA y sus derivados y conjugados pueden funcionar como agentes citoprotectores inhibiendo la apoptosis.

30 Como la neurotoxicidad por glutamato puede provocar muerte celular a través de la apoptosis, el bloqueo de la apoptosis puede ralentizar los procesos neurodegenerativos agudos y crónicos. En algunas realizaciones de la descripción, una composición de ácido biliar bloquea un efecto tóxico mediado por p53. En algunas realizaciones de la descripción, una composición de ácido biliar bloquea un efecto tóxico mediado por un proceso oxidativo.

35 La presente descripción se refiere a una solución acuosa que comprende (i) uno o más ácidos biliares solubles, derivados de ácidos biliares solubles acuosos, sales de ácidos biliares, o ácido biliar conjugado con una amina, (colectivamente "ácido biliar"), (ii) agua, y (iii) uno o más productos solubles acuosos de la conversión del almidón o polisacáridos solubles acuosos no de almidón en una cantidad suficiente para producir una solución que no forma un precipitado a ningún pH dentro de un intervalo deseado de pH. La composición puede contener un ácido biliar o una sal de ácido biliar que por sí misma tiene eficacia farmacéutica. Las formulaciones de la descripción pueden actuar como un vehículo, un adyuvante o potenciador para el suministro de un material farmacéutico que permanece disuelto en la  
40 composición de la descripción en el intervalo deseado de pH. Como alternativa, de acuerdo con algunas realizaciones de la descripción, la composición puede comprender un agente farmacéutico de ácido biliar que es insuficientemente soluble.

45 En algunas realizaciones, una ventaja de esta descripción puede ser que el ácido biliar y el carbohidrato permanezcan en solución sin precipitación a ningún pH de ácido a alcalino. Estos sistemas de solución acuosa de ácido biliar están sustancialmente libres de precipitados o partículas. Una ventaja adicional de esta descripción es que los sistemas de solución acuosa no muestran cambios en el aspecto físico tales como cambios en la transparencia, el color o el olor después de la adición de ácidos o bases fuertes incluso después de varios meses de observación en condiciones aceleradas de almacenamiento a 50°C.

50 En algunas realizaciones de la descripción, se administra por vía oral un sistema de solución acuosa de un ácido biliar después de lo cual alcanza el intestino a través del tracto gastrointestinal sin precipitación de los ácidos biliares por exposición a los jugos gástricos ácidos y los jugos alcalinos del intestino. Estas formulaciones de ácido biliar disueltas muestran sistemas de solución intactos en el intestino que pueden absorberse de forma eficaz y completa y, por consiguiente, experimentar reciclado enterohepático. De acuerdo con una realización de la descripción, la solubilidad del ácido biliar (por ejemplo, la precipitación y cambios en el aspecto físico) está afectada por si una cadena lateral de ácido carboxílico de ciertos ácidos biliares puede protonarse (no ionizada), está ionizada, o es un ácido carboxílico simple. El estado de ionización de una cadena lateral de ácido carboxílico del ácido biliar puede afectar enormemente a la hidrofobicidad y la hidrofiliidad del ácido biliar en algunos sistemas de solución acuosa. En algunas realizaciones de la descripción, el estado de ionización se manipula ajustando el pH para controlar la toxicidad, la absorción, y la anfifiliidad de los ácidos biliares. Puede disolverse uno o más ácidos biliares en estos sistemas de  
60

solución acuosa como un agente terapéuticamente activo, como un adyuvante de un fármaco, como un vehículo de un fármaco o como un potenciador de la solubilidad del fármaco. Estos sistemas de solución acuosa pueden prepararse para consumo oral, enemas, enjuagues bucales, gárgaras, preparaciones nasales, preparaciones óticas, inyecciones, irrigadores, preparaciones cutáneas tópicas, preparaciones tropicales, y preparaciones cosméticas que tienen un pH deseado sin la desventaja de precipitación o deterioro en el aspecto físico después de largos periodos de tiempo.

Los ácidos biliares solubles son cualquier tipo de ácidos biliares solubles acuosos. Una sal de ácido biliar es cualquier sal soluble acuosa de un ácido biliar. Las sales biliares muestran mayor capacidad de solubilización para fosfolípidos y colesterol y por consiguiente son mejores detergentes. Sales biliares más hidrófobas pueden ser más dañinas para diversas membranas, tanto in vivo como in vitro. Las sales acuosas de sales biliares disueltas puede formarse por la reacción de los ácidos biliares descritos anteriormente y una amina incluyendo, aunque sin limitación, aminas alifáticas libres tales como trientina, dietilentriamina, tetraetilenpentamina, y aminoácidos básicos tales como arginina, lisina, ornitina, y amoniaco, y aminoazúcares tales como D-glucamina, N-alquilglucaminas, y derivados de amonio cuaternario tales como colina, aminas heterocíclicas tales como piperazina, N-alquilpiperazina, piperidina, N-alquilpiperidina, morfolina, N-alquilmorfolina, pirrolidina, trietanolamina, y trimetanolamina. De acuerdo con la descripción, las sales metálicas solubles acuosas de ácidos biliares, el compuesto de inclusión entre el ácido biliar y ciclodextrina y sus derivados, y los ácidos biliares O-sulfonados solubles acuosos también se incluyen como sales de ácidos biliares solubles.

Los derivados de ácido biliar solubles de acuerdo con algunas realizaciones de esta descripción, pueden ser aquellos derivados que son tan solubles en solución acuosa como o más solubles en solución acuosa que el ácido biliar no derivatizado correspondiente. Los derivados de ácido biliar incluyen, aunque sin limitación, derivados formados en los grupos hidroxilo y ácido carboxílico del ácido biliar con otros grupos funcionales incluyendo, aunque sin limitación, halógenos y grupos amino. El ácido biliar soluble puede incluir una preparación acuosa de una forma de ácido libre del ácido biliar combinada con uno de HCl, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido acético, amoniaco, o arginina.

Los ácidos biliares que pueden usarse de acuerdo con los contenidos de esta descripción incluyen, sin limitación, ácido ursodesoxicólico, ácido quenodesoxicólico, ácido cólico, ácido hiodesoxicólico, ácido desoxicólico, ácido 7-oxolitocólico, ácido litocólico, ácido yododesoxicólico, ácido iocólico, ácido tauroursodesoxicólico, ácido tauroquenodesoxicólico, ácido taurodesoxicólico, ácido taurolitocólico, ácido glicoursodesoxicólico, ácido taurocólico, ácido glicocólico, y sus derivados en un grupo hidroxilo o ácido carboxílico en el núcleo esteroide. En algunas realizaciones de la descripción, una ventaja puede ser que el suministro del ácido biliar en solución consigue niveles mayores in vivo de ácidos biliares que las preparaciones comerciales existentes. Por lo tanto, el potencial terapéutico del ácido biliar puede conseguirse más completamente que con las formulaciones previas. Los niveles in vivo de ácidos biliares que se pueden obtener con las formulaciones existentes en las que el ácido biliar se solubiliza completamente son inferiores y requieren la administración de cantidades mayores de ácidos biliares. Como el ácido biliar se disuelve completamente en las formulaciones de la invención, pueden conseguirse niveles in vivo mayores de ácido biliar, incluso aunque se administren dosis inferiores.

En algunas realizaciones de la descripción, puede usarse una pluralidad de ácidos biliares en una única formulación. Las mezclas de dos o más sales biliares de actividad hidrófoba diferente pueden comportarse como una única sal biliar de una actividad hidrófoba intermedia. Como resultado, las propiedades detergentes y la toxicidad de las mezclas de dos ácidos biliares de actividad hidrófoba diferente a menudo son intermedias entre los componentes individuales.

Las mezclas de dos o más sales biliares de actividad hidrófoba diferente pueden comportarse como una única sal biliar de una actividad hidrófoba intermedia. Como resultado, las propiedades detergentes y la toxicidad de las mezclas de dos ácidos biliares de actividad hidrófoba diferente a menudo son intermedias entre los componentes individuales.

Los carbohidratos adecuados para su uso en la descripción incluyen productos solubles acuosos de la conversión del almidón y polisacáridos solubles acuosos no de almidón. De acuerdo con algunas realizaciones de la presente descripción, los productos solubles acuosos de la conversión del almidón incluyen carbohidratos obtenidos directamente de la hidrólisis parcial o incompleta del almidón en diversas condiciones de pH. Los ejemplos no limitantes incluyen maltodextrina, dextrina, glucosa líquida, jarabe de maíz sólido (polvo seco de glucosa líquida), y almidón soluble (por ejemplo, maltodextrina o jarabe de maíz sólido). En algunas realizaciones, puede usarse MALTRIN® M200, un jarabe de maíz sólido, y MALTRIN® M700, una maltodextrina, ambos cuales están fabricados por GPC®, Grain Processing Corporation of Muscatine, Iowa. Para el propósito de esta realización, la expresión "jarabe de maíz" incluye tanto jarabe de maíz como glucosa líquida. Si un producto de conversión del almidón es polimérico, el polímero tiene al menos un extremo reductor y al menos un extremo no reductor y puede ser lineal o ramificado. El peso molecular puede ser de aproximadamente 100 unidades de masa hasta más de 106 unidades de masas. Los productos solubles acuosos de la conversión del almidón de elevado peso molecular son aquellos que tienen un peso molecular de más de 105.

De acuerdo con algunas realizaciones de la presente descripción, los polisacáridos solubles acuosos no de almidón pueden estar en diversas condiciones de pH por diversos mecanismos hidrolíticos o sintéticos. Los ejemplos no limitantes incluyen dextrano, goma guar, pectina, fibra soluble no digerible. Si son poliméricos, el polímero tiene al menos un extremo reductor y al menos un extremo no reductor. El polímero puede ser lineal o ramificado. El peso

molecular es de aproximadamente 100 unidades de masa hasta más de 106 unidades de masa. Preferiblemente el peso molecular es de más de 105 unidades de masa.

5 La cantidad de producto soluble acuoso de la conversión del almidón de elevado peso molecular y/o polisacárido soluble no de almidón usada en realizaciones de la descripción es al menos la cantidad necesaria para volver al ácido o ácidos biliares elegidos en la preparación solubles en la concentración deseada y en el intervalo de pH deseado. En algunas realizaciones de la descripción, la proporción ponderal mínima de maltodextrina a UDCA necesaria para evitar la precipitación del UDCA es de 6:1 (es decir 1,2 g por cada 0,2 g de UDCA, 6 g por cada 1 g de UDCA, y 12 g por cada 2 g de UDCA en 100 ml de agua). En algunas realizaciones de la descripción, la cantidad mínima aproximada de maltodextrina es de 30 g por cada 200 mg de ácido quenodesoxicólico, 12 g por cada 200 mg de ácido 7-cetolitolcóico, 10 g por cada 200 mg de ácido cólico y 50 g por cada 200 mg de ácido desoxicólico. En algunas realizaciones de la descripción, la proporción ponderal mínima aproximada de glucosa líquida (jarabe de maíz ligero comercial) a UDCA necesaria para evitar la precipitación de los ácidos biliares en las formas de dosificación de solución acuosa de la descripción es de aproximadamente 25:1 (es decir 12,5 g por cada 500 mg de UDCA en 100 ml de agua y 25 g por cada 1 g de ácido ursodesoxicólico en 200 ml de agua). En algunas realizaciones de la descripción, la cantidad mínima aproximada de polvo seco de glucosa líquida (jarabe de maíz sólido, por ejemplo MALTRIN® M200) necesaria para evitar la precipitación de los ácidos biliares en las formas de dosificación de solución acuosa de la descripción es de 30 g por cada 1 g de ácido ursodesoxicólico en 100 ml de agua, y de aproximadamente 60 g por cada 2 g de ácido ursodesoxicólico en 200 ml de agua. En algunas realizaciones de la descripción, la cantidad mínima aproximada de polisacárido soluble no de almidón necesaria para evitar la precipitación de los ácidos biliares en las formas de dosificación de solución acuosa de la descripción es de 50 g de goma guar por cada 500 mg de ácido ursodesoxicólico en 100 ml de agua y 80 g de pectina por cada 500 mg de ácido ursodesoxicólico en 100 ml de agua. La cantidad mínima necesaria de productos solubles acuosos de la conversión del almidón de elevado peso molecular o polisacárido soluble no de almidón se determina principalmente por la cantidad absoluta de ácidos biliares en la formulación de solución en lugar de la concentración.

25 En algunas realizaciones de la descripción, una formulación puede comprender ciclodextrina además de un producto de la conversión del almidón y/o un polisacárido no de almidón. Como alternativa, en algunas realizaciones, una composición de la descripción puede carecer de ciclodextrina.

30 En algunas realizaciones de la descripción, la formulación comprende adicionalmente fibra de la dieta. Los ejemplos no limitantes de fibra de la dieta incluyen goma guar, pectina, psilio, goma de avena, fibra de soja, salvado de avena, salvado de maíz, celulosa y salvado de trigo.

35 En algunas realizaciones de la descripción, la formulación comprende adicionalmente agentes emulsionantes. Para el propósito de la descripción, la expresión "agente emulsionante" incluye agentes emulsionantes y agentes de suspensión. Los ejemplos no limitantes de agentes emulsionantes incluyen goma guar, pectina, goma arábica, carragenina, carboximetilcelulosa sódica, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, alcohol polivinílico, povidona, goma de tragacanto, goma xantana, y éster de sorbitán.

40 El intervalo de pH seleccionado para que la formulación no precipite su ácido biliar, producto de la conversión del almidón, polisacárido soluble no de almidón o su compuesto farmacéutico puede ser cualquier intervalo de niveles de pH obtenibles con un sistema acuoso. Preferiblemente, este intervalo es entre aproximadamente pH 1 y aproximadamente pH 14 y más preferiblemente entre aproximadamente pH 1 y aproximadamente pH 10. Aún más preferiblemente el intervalo es cualquier subconjunto del intervalo de niveles de pH obtenibles en un sistema acuoso suficiente para que una formulación farmacéutica permanezca en solución desde la preparación, hasta la administración, y hasta la absorción en el cuerpo, de acuerdo con el método de administración. Por tanto, la composición puede usarse como una formulación farmacéutica en la que el compuesto farmacéutico permanece en solución sin precipitación a los niveles de pH predominantes en la boca, el estómago y los intestinos. En algunas realizaciones de la descripción, un ácido biliar permanece disuelto en condiciones ácidas como un ácido biliar libre a pesar de la insolubilidad general de los ácidos biliares en condiciones ácidas.

45 En algunas realizaciones de la descripción, el agente farmacéutico es riluzol. Los ejemplos no limitantes de otros compuestos farmacéuticos incluyen hormonas, antagonistas de hormonas, analgésicos, antipiréticos, fármacos anti-inflamatorio, fármacos inmuno-reactivos, fármacos antineoplásicos, antibióticos, agentes anti-inflamatorios, fármacos simpatomiméticos, fármacos anti-infecciosos, agentes anti-tumorales, y anestésicos. Ejemplos adicionales incluyen fármacos que están dirigidos o afectan al tracto gastrointestinal, el hígado, el sistema cardiovascular, y el sistema respiratorio. Ejemplos no limitantes adicionales de compuestos farmacéuticos incluyen insulina, heparina, calcitonina, ampicilina, octreotida, citrato de sildenafil, calcitriol, dihidrotaquisterol, ampomorfin, yohimbina, trazodona, aciclovir, amantadina»HCl, rimantadina»HCl, cidofovir, mesilato de delavirdina, didanosina, fameciclovir, forscarnet, saquinavir\*CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H, d-penicilamina, cloroquina, hidroxiclороquina, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, levamisol, DTC, isoprinosina, metil inosina monofosfato, muramil dipéptido, diazoxida, hidralazina»HCl, minoxidil, dipiridamol, isoxsuprina\*HCl, niacina, nilidrina»HCl, fentolamina, doxazosina\*CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H, prazosina\*HCl, teraxocina»HCl, clonidina\*HCl, nifedipina, molsidomina, amiodarona, ácido acetilsalicílico, verapamil, diltiazem, nisoldipina, isradipina, bepridil, dinitrato de isosorbide, tetranitrato de pentaeritritol, nitroglicerina, cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina,



5 lansoprazol, omeprazol, misoprostol, sucralfato, metoclopramida\*HCl, eritromicina, compuesto de bismuto, alprostadi, albuterol, pirbuterol, terbutalina\*H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, salmetrol, aminofilina, difilina, efedrina, etilnorepinefrina, isoetarina, isoproterenol, metaproterenol, n-docromil, oxitriplina, teofilina, bitolterol, fenoterol, budesonida, flunisolida, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, codeína, sulfato de codeína, fosfato de codeína, dextrometorfano\*HBr, triamcinolona\*acetona, montelukast sódico, zafirlukast, zileuton, cromolina sódica, bromuro de ipratropio, benzonato sódico de nedocromil, difenhidramina»HCl, bitartarato de hidrocodona, metadona\*HCl, sulfato de morfina, acetilcisteína, guaifenesina, carbonato de amonio, cloruro de amonio, tartarato de potasio y antimonio, glicerina, terpina\*hidrato, palmitato de colfosceril, atorvastatina\*calcio, cervastatina»sodio, fluvastatina\*sodio, lovastatina, pravastatina»sodio, simvastatina, picrorrhazia kurrva, andrographis paniculata, moringa oleifera, albizzia lebeck, adhata vasica, curcuma longa, momordica charantia, gymnema sylvestre, terminalia arjuna, azadirachta indica, tinosporia cordifolia, metronidazol, anfotericina B, clotrimazol, fluconazol, haloprogina, cetoconazol, griseofulvina, itraconazol, terbinafina»HCl, econazol\*HNO<sub>3</sub>, miconazol, nistatina, oxiconazol«HNO<sub>3</sub>, sulconazol\*HNO<sub>3</sub>, cetirizina»2HCl, dexametasona, hidrocortisona, prednisolona, cortisona, catequina y sus derivados, glicirricina, ácido glicirrónico, betametasona, acetato de ludrocortisona, flunisolida, propionato de fluticasona, metil prednisolona, somatostatina, lispro, glucagón, proinsulina, insulinas insolubles, acarbosa, clorpropamida, glipizida, gliburida, metformina\*HCl, repaglinida, tolbutamida, aminoácido, colchicina, sulfipirazona, alopurinol, piroxicam, tolmetina sódica, indometacina, ibuprofeno, diflunisal, ácido mefenámico, naproxeno, y trientina.

20 Ejemplos adicionales de compuestos farmacéuticos que pueden incluirse en la formulación, son cualquier compuesto que permanezca soluble cuando se añade a la formulación. Con un compuesto farmacéutico adicional en la formulación, un ácido biliar en solución puede actuar como un adyuvante, vehículo, o potenciador para la solubilidad de ciertos agentes terapéuticamente activos, incluyendo, aunque sin limitación, insulina (pH 7,4-7,8), heparina (pH 5-7,5), calcitonina, ampicilina, amantadina, rimantadina, sildenafil, sulfato de neomicina (pH 5-7,5), apomorfina, yohimbina, trazodona, ribavirina, paclitaxel y sus derivados, retinol, y tretinoína, que son solubles y estables en ácido y/o base y pueden añadirse según se necesite a estas formas de dosificación en solución acuosa de ciertas concentraciones de ácidos biliares de esta descripción. Ciertos agentes terapéuticamente activos, incluyendo, aunque sin limitación, metformina HCl (pH 5-7), ranitidina HCl, cimetidina, lamivudina, cetirizina 2HCl (pH 4-5), amantadina, rimantadina, sildenafil, apomorfina, yohimbina, trazodona, ribavirina y dexametasona, hidrocortisona, prednisolona, triamcinolona, cortisona, niacina, taurina, vitaminas, aminoácidos de origen natural, catequina y sus derivados, extracto de glicirricina y sus constituyentes principales tales como glicirricina y ácido glicirrónico, compuestos de bismuto solubles en agua (por ejemplo, tartrato sódico de bismuto), y que son solubles y estable en ácido y/o base pueden añadirse según sea necesario a estas formulaciones de dosificación en solución acuosa que contienen ácido ursodesoxicólico de esta descripción.

35 Algunas realizaciones de la descripción pueden poner en práctica con agentes de ajuste del pH. Los ejemplos no limitantes incluyen HCl, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HNO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>COOH, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido láctico, fosfato, ácido eídico y bases.

La descripción contempla el tratamiento de ALS, trastornos relacionados con ALS.

40 En algunas realizaciones de la descripción, la formulación está comprendida en una solución parenteral (por ejemplo, una solución inyectable, una solución, un jarabe, un jarabe espeso o una pasta). Un ejemplo no limitante de un jarabe es una solución de maltodextrina donde la concentración de maltodextrina es de menos de 500 g/l. Un ejemplo no limitante de un jarabe es una solución de maltodextrina donde la concentración de maltodextrina está entre 500 g/l y 1,0 kg/l inclusive. Un ejemplo no limitante de un jarabe espeso es una solución de maltodextrina donde la concentración de maltodextrina está entre 1,0 kg/l y 1,2 kg/l inclusive. Un ejemplo no limitante de una pasta es una solución de maltodextrina donde la concentración de maltodextrina es mayor de 1,2 kg/l.

45 La estabilidad de las formulaciones de dosificación de la descripción puede evaluarse midiendo la concentración del ácido biliar pertinente en el tiempo en preparaciones que comprenden ácido biliar soluble, un producto soluble acuoso de la conversión del almidón de elevado peso molecular, y agua a diversos niveles de pH y temperatura. El tiempo de retención (cromatografía líquida de alto rendimiento) de cada ácido biliar puede ajustarse según se necesite para permitir el análisis individual de cada ácido biliar presente en muestras complejas, es decir, una muestra que tiene una pluralidad de ácidos biliares. Los ensayos de estabilidad también pueden realizarse evaluando las propiedades de dispersión de la luz de una solución de ensayo. Además, pueden usarse condiciones de ensayo aceleradas estabilizadas.

50 Todos los ensayos de estabilidad realizados sobre soluciones de la descripción fueron satisfactorios ya que la concentración del ácido biliar medida por HPLC no cambiaba de forma apreciable en el tiempo a diversos niveles de pH. Particularmente, todas las formulaciones en solución de ácido biliar ensayadas mostraron excelentes resultados en los ensayos de estabilidad son precipitación ni cambios en el aspecto físico durante el periodo de ensayo. Algunas formulaciones permanecen estables durante más de 2 años. Las formas de dosificación en solución acuosa de acuerdo con esta descripción que se ensayaron no cambiaron ni física ni químicamente a diversas condiciones de pH en las condiciones aceleradas a pesar de la adición de agentes terapéutica y químicamente activos que son estables y solubles en solución de ácido clorhídrico. Por lo tanto, estos sistemas de solución acuosa pueden ser formas de dosificación farmacéuticas extremadamente valiosas para las preparaciones de ácidos biliares terapéuticamente activos, y/o las preparaciones de suministro de fármaco (compuesto farmacéutico) en las que los ácidos biliares desempeñan

tareas como adyuvante del fármaco, vehículo del fármaco, o potenciador de la solubilidad de un fármaco por formación de micelas a diversas condiciones de pH son problemas de estabilidad, incluyendo precipitación, en condiciones ácidas.

Se trataron células neuronales humanas con una solución de la descripción y 50  $\mu\text{M}$  de peróxido de hidrógeno y/o cisplatino. El peróxido de hidrógeno es un fuerte oxidante. El cisplatino estimula la producción de especies de oxígeno reactivas (ROS), que interfieren con el sistema de defensa antioxidante. La proliferación celular y la apoptosis se analizaron después por medición de la reducción de MTT. Varios estudios, que usan ROS exógena, y  $\text{H}_2\text{O}_2$ , en particular, demuestran que la exposición de células del músculo liso vascular (VSMC) periféricas humanas y de rata a niveles relativamente bajos de estrés oxidante, durante cortos periodos, promueve el crecimiento celular, mientras que una exposición prolongada a concentraciones mayores condice a muerte celular, ya sea por apoptosis o necrosis.

La viabilidad celular para el peróxido de hidrógeno con y sin solución de la descripción se evaluó usando el ensayo MTT. Las células tratadas con una solución de la descripción (0,2 mg/ml de UDCA solubilizado) y peróxido de hidrógeno (50  $\mu\text{M}$ ) presentaron la mayor viabilidad celular (el 75% en comparación con el control, 100%). La viabilidad celular más baja (el 26% en comparación con el control, 100%) se observó en células tratadas con peróxido de hidrógeno (50  $\mu\text{M}$ ) solo. Estos efectos se hallaron de un modo dependiente de la dosificación.

La viabilidad celular en presencia de cisplatino se evaluó de una forma similar. La mayor viabilidad celular (el 87% en comparación con el control, 100%) se observó en células tratadas tanto con cisplatino (20  $\mu\text{M}$ ) como con una solución de la descripción (1 mg/ml de UDCA soluble), mientras que la viabilidad celular más baja (el 35% en comparación con el control, 100%) se observó en células tratadas con cisplatino (20  $\mu\text{M}$ ) solo. Estos efectos también se hallaron de un modo dependiente de la dosificación. De acuerdo con los ensayos MTT, una solución de la descripción puede bloquear casi completamente la citotoxicidad oxidativa inducida por peróxido de hidrógeno y puede bloquear completamente la citotoxicidad oxidativa inducida por cisplatino. En conclusión, la solución de la descripción tiene fuertes propiedades antioxidativas y no tiene citotoxicidad.

### **EJEMPLOS**

Algunas realizaciones de la presente descripción pueden comprenderse en relación a los siguientes ejemplos. Sin embargo, los especialistas en la técnica apreciarán fácilmente que los materiales específicos, composiciones, y resultados descritos son simplemente ilustrativos de la descripción, y se pretende que sean, no deben considerarse como, limitantes del alcance de la descripción y sus diversas realizaciones.

#### ***Ejemplo 1: Preparación de soluciones de ácido biliar***

Se preparó una solución madre de ácido biliar disolviendo primero UDCA (60 g) en 500 ml de solución de NaOH (6,7 g). A continuación, a la solución transparente resultante, se añadieron 375 g de maltodextrina, por partes, con agitación vigorosa. El pH después se ajustó a entre 7,0 y 7,2 por la adición gota a gota de HCl con sonicación de alto rendimiento (750 W, 20 kHz). El volumen después se ajustó a 1,0 l con agua destilada inyectable. Finalmente, la solución transparente resultante se filtró a esterilidad usando una membrana GP express plus de 0,22  $\mu\text{m}$  en condiciones asépticas. (Esta filtración es importante para la esterilización, pero no para eliminar la materia particulada ya que la solución ya es transparente.) Se prepararon diluciones de esta solución a la concentración deseada de UDCA de acuerdo con la práctica convencional en la farmacia.

#### ***Ejemplo 2: Preparación de soluciones de ácido biliar***

Se preparó una solución madre de ácido biliar disolviendo primero UDCA (25 g) en 400 ml de solución de NaOH (2,7 g). A continuación, a la solución transparente resultante, se añadieron 745 g de maltodextrina, por partes, con agitación vigorosa. A esta solución resultante se añadieron 100 ml de una solución conservante que contiene 0,95 g de p-hidroxibenzoato de metilo y 0,3 g de hidrogenosulfato sódico y después se agitó. El volumen después se ajustó a 1,0 l con agua de calidad farmacéutica. Finalmente, la solución transparente resultante se filtró con un aparato de filtrado apropiado. (Esta filtración no se realiza para retirar la materia particulada ya que la solución ya es transparente.) Se prepararon diluciones de esta solución a la concentración deseada de UDCA de acuerdo con la práctica convencional en la farmacia.

#### ***Ejemplo 3: Ensayo en animales***

**Ratas transgénicas;** los animales transgénicos usados en este ejemplo eran portadores de hSOD1 heterocigóticos con una mutación glicina93-alanina (G93A). La ceiba se registró como B6SJL-TgN(SOD1-G93A) IGur (The Jackson Lab., Bar Harbor, ME, EEUU) que contenía una cantidad de copias reducida de hSOD1. Se adquirieron de Jackson Laboratories. Los ratones transgénicos, que sobre-expresan el gen SOD1 humano con una mutación identificada en pacientes con ALS, desarrollan un deterioro motor progresivo, de aparición en el adulto. Estos ratones transgénicos se consideran un modelo para esta enfermedad y se han usado para ensayar varias estrategias para retardar el progreso y la mortalidad de la enfermedad.

Para evaluar el beneficio potencial de la presente en ALS, se dieron 240 mg/kg de UDCA solubilidad en la presente solución por administración oral dos veces a la semana, empezando cuando los ratones transgénicos G93A tenían 70 días de edad y continuando hasta la muerte.

**Esperanza de vida y sus resultados;** la esperanza media de vida de los ratones de control (n=8) y los ratones tratados (n=8) se muestra en la Fig. 1. La solución transparente (25 mg/kg) aumentada el tiempo medio de supervivencia de 134,8 días en los ratones de control (n=8) a 146,6 días en los ratones tratados (n=8), un retardo de la mortalidad de 13 días. Esto corresponde a un aumento del 8,81% en la duración de la vida de los ratones G93A.

5 **Ensayo rotarod y sus resultados;** se usó un rotarod para evaluar el funcionamiento motor. Los ratones se colocaron sobre el rodillo contra la dirección de rotación, forzándolos a mantener el movimiento hacia delante para evitar caerse del rodillo hacia atrás. Después de un periodo de aprendizaje de varios días, los ratones eran capaces de mantenerse sobre el rotarod rotando a 15 r.p.m. Los ratones se ensayaron una vez a la semana. A cada ratón se le hicieron tres pruebas en cada ensayo rotarod y se registró el tiempo que permanecía sobre el rodillo antes de caerse (latencia). Se eligió el mayor tiempo de permanencia sobre el rotarod entre las tres pruebas como una medida del funcionamiento motor.

10 El funcionamiento motor de los ratones tratados mejoraba enormemente según progresaba la enfermedad, mientras que el funcionamiento motor de los ratones no tratados descendía cada vez más rápidamente según progresaba la enfermedad. Las diferencias en el funcionamiento motor entre los ratones no tratados y tratados era altamente significativo en el día 112 (p=0,01), en el día 119 (0,001), en el día 126 (p=0,01), en el día 133 (p=0,001) y en el día 140 (p=0,043).

15 **Conclusión;** a los 70 días de edad, una edad a la que empiezan a mostrarse extensivamente las alteraciones citoesqueléticas progresivas en ratas SOD1-G93A, se ha conocido como la aparición clínica de ALS. Estos datos demuestran que la solución de UDCA solubilizado prolonga significativamente la duración de la vida, retarda la aparición de parálisis y ralentiza la evolución de los parámetros funcionales relacionados con la fuerza muscular en el modelo de ratón de ALS. Además, el funcionamiento motor mejorado en los modelos más mayores de 70 días de edad con la administración de UDCA solubilizado ha demostrado que esta solución de la invención puede tratar la enfermedad de ALS avanzada con recuperación del funcionamiento motor.

#### **Ejemplo 4: Experimentos de supervivencia celular**

25 Para evaluar el efecto protector de la solución de UDCA solubilizado sobre células de tipo silvestre, células G93A, y células A4V, estas células se trataron con soluciones que contenían UDCA solubilizado 200 nM o 20  $\mu$ M después de la diferenciación neuronal y después, se incubaron durante 24 h. El efecto protector de la solución de UDCA solubilizado sobre células de tipo silvestre, células G93A, y células A4V se determinó usando tanto el ensayo MTT como la tinción con azul de tripán. La viabilidad celular puede expresarse como un porcentaje de la supervivencia celular como se muestra en la Figura 2.

30 Se ha sabido que el GSNO está asociado con la apoptosis celular. Para evaluar el efecto antiapoptótico de UDCA solubilizado frente a GSNO sobre células de tipo silvestre y células que contienen las mutaciones G93A y A4V en hSOD1, se incubaron células de tipo silvestre, células G93A, y células A4V con GSNO 500  $\mu$ M durante 24 h para inducir la apoptosis y después se determinó la viabilidad celular. Estas células de tipo silvestre, células G93A, y células A4V con apoptosis inducida se incubaron a continuación con UDCA solubilizado 20  $\mu$ M durante 24 h y se determinó la viabilidad celular de nuevo usando tanto el ensayo MTT como la tinción con azul de tripán. La viabilidad celular puede expresarse como un porcentaje de la supervivencia celular como se muestra en la Figura 3.

35 **Cultivo celular:** se mantuvieron VSC 4.1 (células híbridas de motoneuronas-neuroblastoma de médula espinal ventral 4.1) en medio de Eagle modificado por Dulbecco/medio de crecimiento F-12 (Gibco, Grand Island, NY) con componentes de Sato (Sigma, St. Louis, MD) y suero de ternera recién nacida inactivado por calor al 2% (HyClone, Logan, UT). Se cultivaron en crecimiento de fase logarítmica en placas de cultivo pre-recubiertas con poli-(L-ornitina) (Falcon, Franklin lakes, NJ). Después de alcanzar confluencia, las células se sembraron en placas de 96 pocillos (NUNC, Denmark) a una densidad de  $1 \times 10^4$  (n=4) células/pocillo. Para la inmunotransferencia, se sembraron  $1 \times 10^5$  (n=5) células en placas de 100 mm (Falcon, Franklin Lakes, NJ).

40 **Construcciones y establecimiento de la línea celular estable:** se clonó ADNc de Cu/Zn SOD-I humana de tipo silvestre (control) o mutante (G93A, A4V) en los sitios BamHI y EcoRII de pcDNA 3.0. Se usó un vector vacío que no contenía el inserto para el control. Las células se transfectaron (Superfect, Qiagen, Valencia, CA) y se mantuvieron en un medio que contenía G418 a una concentración de 400 mg/ml (Gibco, Grand Island, NY). Se usaron colonias sencillas o combinadas para el experimento después de dilucidar la expresión de SOD1 humana (WT, Mutante) por análisis de transferencia de Western usando un anticuerpo policlonal anti-SOD1 humana (Calbiochem La Jolla, CA). Estas líneas celulares se cultivaron en las mismas condiciones que las células VSC 4.1.

45 **Ensayo MTT y tinción con azul de tripán para evaluar la eficacia protectora y sus resultados;** se absorbe bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) en las células y se convierte en formazán por la acción de la succinato deshidrogenada mitocondrial. Por lo tanto, la acumulación de formazán refleja la actividad de las mitocondrias directamente y la viabilidad celular indirectamente. Por tanto, se sembraron células neuronalmente diferenciadas (células de tipo silvestre (control), células G93A, células A4V) a una densidad de  $1 \times 10^4$  (n=4) células/pocillo en una placa de 96 pocillos. Para evaluar el efecto de las mutaciones G93A o A4V sobre la viabilidad, las células sembradas se incubaron con el medio de cultivo que contenían dibutilil AMPc 1 mM y 0,025  $\mu$ g/ml de afidicolina,

5 y se evaluó la viabilidad de las células de tipo silvestre, las células G93A, y las células A4V como una función de la concentración. Para evaluar el efecto protector de UDCA solubilizado sobre la viabilidad, se añadieron 200 nM y 20  $\mu$ M de UDCA solubilizado en el medio. A las 24 h de incubación, se añadieron 50  $\mu$ l de 2 mg/ml de MTT (Sigma, Saint Louis, MO, USA) después del medio (200  $\mu$ l) en cada pocillo. Posteriormente, se retiraron 220  $\mu$ l de la solución de cada pocillo, y después se volvieron a añadir 150  $\mu$ l de dimetilsulfóxido a cada pocillo. Finalmente, se leyó la densidad óptica (OD) a 540 nm en el lector de placa ELISA después de que las partículas se disolvieran en el pocillo por una mezcladora de microplaca durante 10 min. Los resultados se calibraron usando la OD medida son cultivo celular. Para la tinción con azul de tripán, se añadieron 10  $\mu$ l de solución de azul de tripán a 10  $\mu$ l de células recogidas de cada placa, y las células se incubaron durante 2 min. Se contaron las células vivas no teñidas en un hemocitómetro. La viabilidad celular se expresó como un porcentaje de la supervivencia celular. La viabilidad de las células de tipo silvestre, las células G93A, y las células A4V fue del 100%, 130% y 115%, respectivamente, en comparación con las células de tipo silvestre no tratadas (control; 100%) cuando se trataron con UDCA solubilizado 200 nM. A una concentración 100 veces mayor de UDCA solubilizado (20  $\mu$ M) que 200  $\mu$ M, la viabilidad de las células de tipo silvestre, las células G93A, y las células A4V era del 89%, 133% y 101%, respectivamente, en comparación con las células de tipo silvestre no tratadas (control; 100%). Estos datos experimentales mostraron que el UDCA solubilizado tiene un efecto protector sobre las células G93A y células A4V, y es no tóxico para las células de tipo silvestre, las células G93A y las células A4V.

20 **Tinción con DAPI para evaluar la apoptosis por GSNO y sus resultados;** se realizó tinción con diclorhidato de 4',6-diamidino-2-fenilindol (DAPI) para evaluar la apoptosis del siguiente modo. Después de la diferenciación, las células de tipo silvestre (control), G93A, y A4V se incubaron con/sin GSNO 500  $\mu$ M durante 24 h; después las células se centrifugaron a 265 g durante 2 min., y se añadió formalina tamponada neutral al 4% (100  $\mu$ l) a cada sedimento celular. Se aplicó una alícuota de 50  $\mu$ l de la suspensión celular a un portaobjetos de vidrio y se secó a temperatura ambiente. Las células fijadas se lavaron en PBS, se secaron al aire, y se tiñeron durante 20 min. con el fluorocromo específico de ADN, DAPI (Sigma, Saint Louis, MO, EEUU). Las células adheridas se aclararon con PBS, se secaron al aire, y se montaron con glicerol al 90%. Los portaobjetos se observaron bajo un microscopio de fluorescencia Olympus (fotografías). La viabilidad celular se expresó como un porcentaje de la supervivencia celular.

30 La tinción con DAPI mostró que el porcentaje de células apoptóticas entre las células G93A y A4V (el 19% frente al 25%, respectivamente) aumentaba significativamente en comparación con las células de tipo silvestre (8%). El porcentaje aumentado de células que experimentan apoptosis en las células G93A y A4V proporcionó evidencias de que el efecto apoptótico de GSNO era más significativo sobre las células G93A y las células A4V que sobre las células de tipo silvestre.

35 **Ensayo MTT y tinción con azul de tripán para evaluar los efectos anti-apoptóticos de UDCA solubilizado y sus resultados;** se absorbe bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) en las células y se convierte en formazán por la acción de la succinato deshidrogenada mitocondrial. Por lo tanto, la acumulación de formazán refleja la actividad de las mitocondrias directamente y la viabilidad celular indirectamente. Por tanto, se sembraron células neuronalmente diferenciadas (células de tipo silvestre (control), células G93A, células A4V) a una densidad de  $1 \times 10^4$  (n=4) células/pocillo en una placa de 96 pocillos. Las células sembradas se incubaron con el medio de cultivo que contenía dibutilil AMPc 1 mM y 0,025  $\mu$ g/ml de afidicolina, y después, se incubaron adicionalmente durante 24 h con/sin la adición de GSNO 500  $\mu$ M. Para evaluar el efecto anti-apoptótico de UDCA solubilizado sobre las células, se añadió UDCA solubilizado 200 nM y 20  $\mu$ M en el medio. A las 24 h de incubación, se añadieron 50  $\mu$ l de 2 mg/ml de MTT (Sigma, Saint Louis, MO, USA) después del medio (200  $\mu$ l) en cada pocillo. Posteriormente, se retiraron 220  $\mu$ l de la solución de cada pocillo, y después se añadieron de nuevo 150  $\mu$ l de dimetilsulfóxido a cada pocillo. Finalmente, se leyó la densidad óptica (OD) a 540 nm en el lector de placa ELISA después de que se disolvieran las partículas del pocillo por una mezcladora de microplaca durante 10 min. Los resultados se calibraron usando la OD medida sin cultivo celular. Para la tinción con azul de tripán, se añadieron 10  $\mu$ l de solución de azul de tripán a 10  $\mu$ l de células recogidas de cada placa, y las células se incubaron durante 2 min. Se contaron las células vivas no teñidas en un hemocitómetro. La viabilidad celular se expresó como un porcentaje de la supervivencia celular.

45 La disminución de la viabilidad por la apoptosis inducida por S-nitrosoglutatión era más prominente en las células G93A y las células A4V que en las células de tipo silvestre. El aumento de la viabilidad por el UDCA solubilizado en células tratadas con GSNO (apoptóticas) fue significativo en células G93A y células A4V en comparación con las células de tipo silvestre. Más específicamente, en comparación con las células de tipo silvestre (92%), las viabilidades de las mutaciones G93A y A4V eran del 81% y 75%, respectivamente, a las 24 h después de la incubación con GSNO 500  $\mu$ M. Después de añadir UDCA solubilizado e incubar adicionalmente, la viabilidad de las células de tipo silvestre, las células G93A y las células A4V aumentó hasta el 98% a partir del 92% en las células de tipo silvestre, aumentó hasta el 100% a partir del 81% en células G93A, y aumentó hasta el 115% a partir del 75% en células A4V.

55 Este experimento demuestra que la solución de UDCA soluble puede proteger a células G93A y A4V de la apoptosis mediada por NO y puede revivir células de ALS dañadas por apoptosis.

60 Como entenderán los especialistas en la técnica, otros métodos equivalentes o alternativos, y/o composiciones para mejorar y/o tratar un síntoma de una enfermedad neurodegenerativa y/o una enfermedad de las neuronas motoras. Por ejemplo, los métodos y dosificaciones pueden modificarse en escala para diagnosticar y/o tratar a sujetos que diferentes tamaños (por ejemplo, niños y adultos), sujetos con alergias o afecciones adicionales, y/o sujetos que tienen

5 una intensidad variables de la alergia y/o los síntomas. Además, los métodos y dosificaciones pueden adaptarse a fluctuaciones en el tiempo (por ejemplo, de forma mensual o temporal). Estos equivalentes y alternativas junto con cambios y modificaciones obvias se pretende que estén incluidos dentro del alcance de la presente descripción. Por ejemplo, no se pretende que los puntos finales de valores y/o intervalos proporcionados sean límites rígidos para todas las realizaciones. Además, un especialista en la técnica apreciará que no se pretende que ninguna realización, uso, y/o ventaja individual controle o excluya de forma universal otras realizaciones, usos, y/o ventajas. Por ejemplo, un facultativo médico puede estimar las circunstancias que garanticen dar preferencia a una u otra. Aunque la presente descripción incluye información extensiva acerca de las percepciones actuales de la genética, la bioquímica, y la biología celular de la ALS y el metabolismo del ácido biliar, futuros trabajos pueden revelar que los aspectos de estas percepciones son imprecisos o incompletos. Por consiguiente, como entenderán los especialistas en la técnica, la presente descripción, tomada en conjunto o en parte, no está limitada a un modelo o mecanismo de acción particular. Además, un especialista en la técnica reconocerá que pueden usarse otras composiciones y métodos equivalentes o alternativos. Por ejemplo, aunque se han descrito varios compuesto con capacidad de administración con un ácido biliar, también pueden incluirse otros compuestos. Además, la administración de un agente farmacéutico puede realizarse al mismo tiempo que la administración de una composición de ácido biliar o las dos pueden simplemente administrarse durante los mismos periodos de tiempo o periodos de tiempo solapantes (por ejemplo, durante la misma hora, el mismo día, o la misma semana). Por consiguiente, la descripción anterior pretende ser ilustrativa, pero no limitante, del alcance de la descripción ilustrada por las siguientes reivindicaciones.

10

15

## REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende una solución acuosa transparente que comprende:
  - (a) un primer material seleccionado entre ácido ursodesoxicólico o una sal sódica del ácido ursodesoxicólico (UDCA);
  - (b) un carbohidrato seleccionado entre el grupo compuesto por un producto soluble acuoso de la conversión del almidón o un polisacárido soluble acuoso no de almidón;
  - (c) agua, donde el primer material y el carbohidrato ambos permanecen en solución para cualquier subconjunto del intervalo de valores de pH obtenibles en un sistema acuoso suficiente para que una formulación farmacéutica permanezca en solución desde la preparación, hasta la administración, y hasta la absorción en el cuerpo;
 para su uso en el tratamiento de al menos un síntoma de la esclerosis lateral amiotrófica.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la esclerosis lateral amiotrófica es esclerosis lateral amiotrófica avanzada.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el síntoma se selecciona entre el grupo compuesto por duración de la vida acortada y parálisis.
4. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el sujeto es un mamífero.
5. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el sujeto es un ser humano.
6. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el primer material está presente en una cantidad terapéuticamente activa.
7. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el producto soluble acuoso de la conversión del almidón se selecciona entre el grupo compuesto por maltodextrina, dextrina, glucosa líquida, jarabe de maíz sólido, y almidón soluble.
8. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el intervalo de pH seleccionado está entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 inclusive.
9. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el producto soluble acuoso de la conversión del almidón es maltodextrina.
10. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el polisacárido soluble acuoso no de almidón se seleccionan entre el grupo compuesto por dextrano, goma guar, pectina, fibra soluble no digerible.
11. La composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes que comprende adicionalmente:
  - (d) una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto farmacéutico seleccionado entre los siguientes:
 

el compuesto farmacéutico se selecciona entre el grupo compuesto por pasiniazida, benztiiazida, prednisolona, mentol, mebhidrolina, naftalenosulfonato, triclormetiazida, oxitetraciclina, sulfato de arcaína, eritromicina, glutatión, trioxsaleno, nilhidrina HCl, desmetildiazepam, tonzilamina HCl, valproato Na, aminofenazona, sulfametizol, droperidol, 2-tiouracilo, ácido quinurénico, ácido fusídico, leucovorina Ca, sulfato de esparteína, amigdalina, pramoxina HCl, furosemida, dinitolmida, budesonida, flopropiona, fluorometolona, anti-inflamatorio), N-formil-metionilfenilalanina, tiopental Na, lansoprazol, tosilato de bretilio, cefamandol Na, oxibendazol, cicloleucilglicina, dantroleno Na, tetroquinona, piperazina, esculina, etisterona, dimetadiona, griseofulvina, acetaminosalol, isoguvacina HCl, putrescina diHCl, emetina HCl, sulfanilamida, mimosina, acetilcolina, mesilato de pralidoxima, lisil-triptofanil-lisina, hecogenina, acetato de prednisolona, albendazol, hidroclorotiazida, demeclociclina HCl, nitrofurazona, dicloxacilina Na, alfa-tocoferol, tetraciclina HCl, fenofibrato, probenecid, tretinoína, acetaminofeno, hidrastinina HCl, acetato de d[-Arg-2]quiorfina, NMDA, cefmetazol Na, ribavirina, bencil-L-serina, picrotoxina, oxetazina, sulfatiazol, triclormetina, nabumetona, cloranfenicol, riluzol, ginseng y su extracto, glicirricina y ácido glicirrónico, derivados de carboquinona, coenzima Q10, creatina, factor de crecimiento-1 tipo insulina, minociclina, mecaserina, xaliproden, gabapentina, dextrometorfano, talampanel, IL-1, TR500, procisteína, factor neurotrófico derivado de cerebro, baclofeno, tizanidina, benzodiazepinas, glicopirrolato, atropina, quinina, fenitoína y morfina
 que disminuye la muerte de neuronas motoras, y donde el primer material, el carbohidrato, y la cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto farmacéutico permanecen todos en solución para todos los valores de pH de la solución dentro de un intervalo seleccionado de valores de pH.
12. La composición de acuerdo con la reivindicación 11, en la que el primer material está presente en una cantidad neuroprotectora.

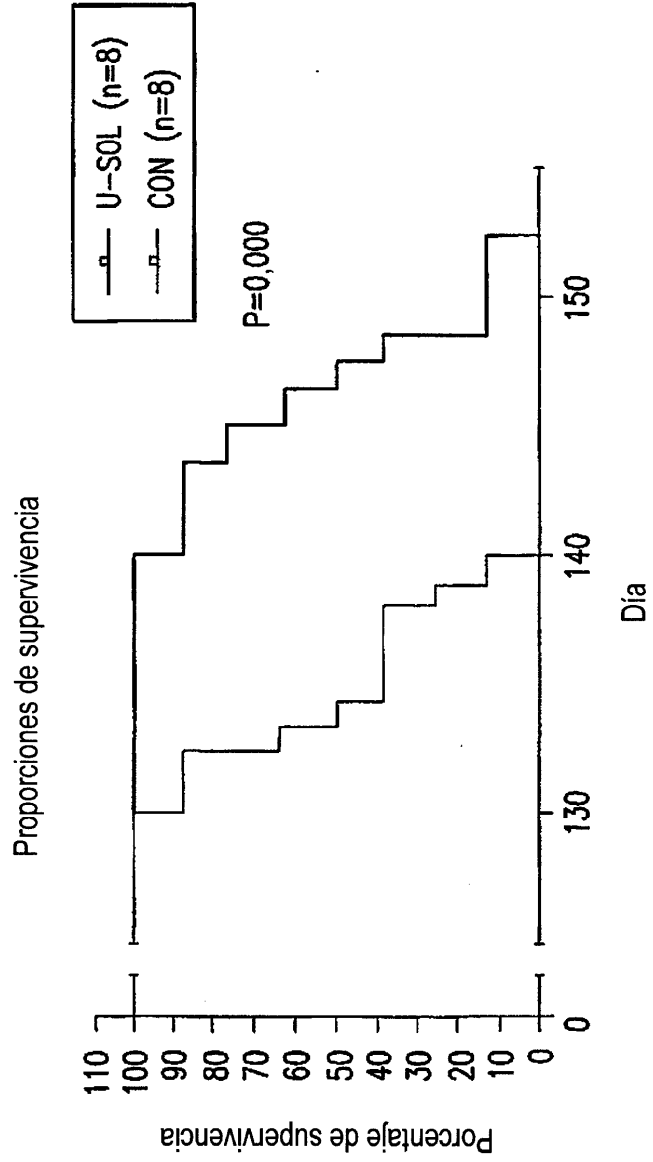


FIG.1A

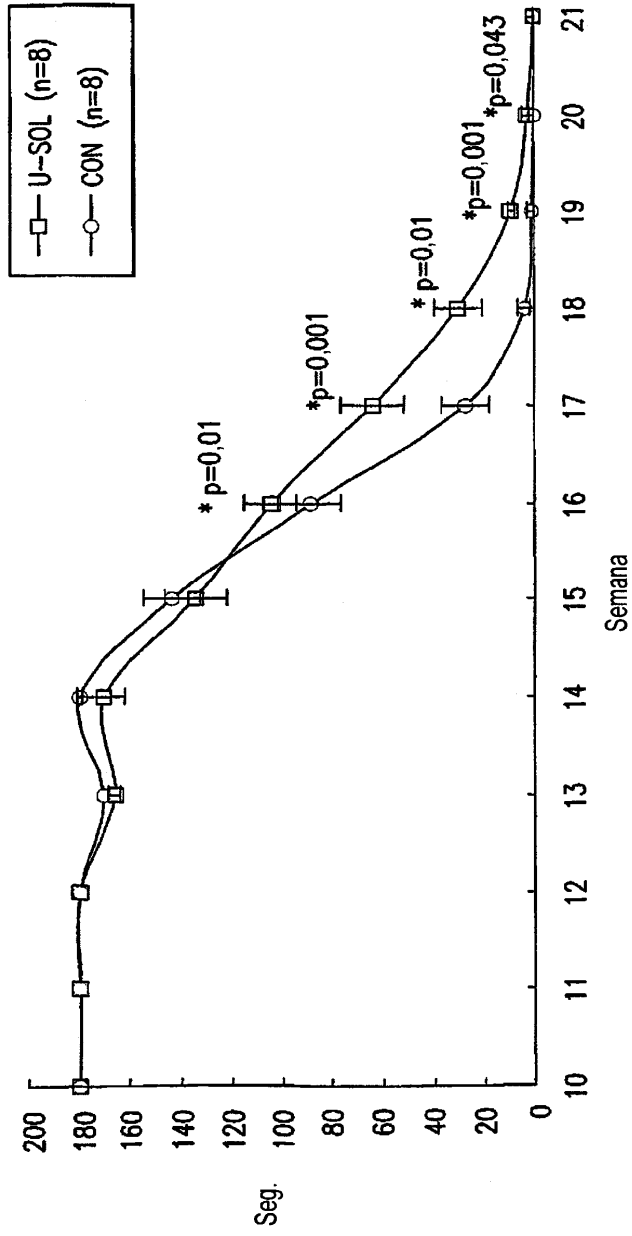


FIG.1B



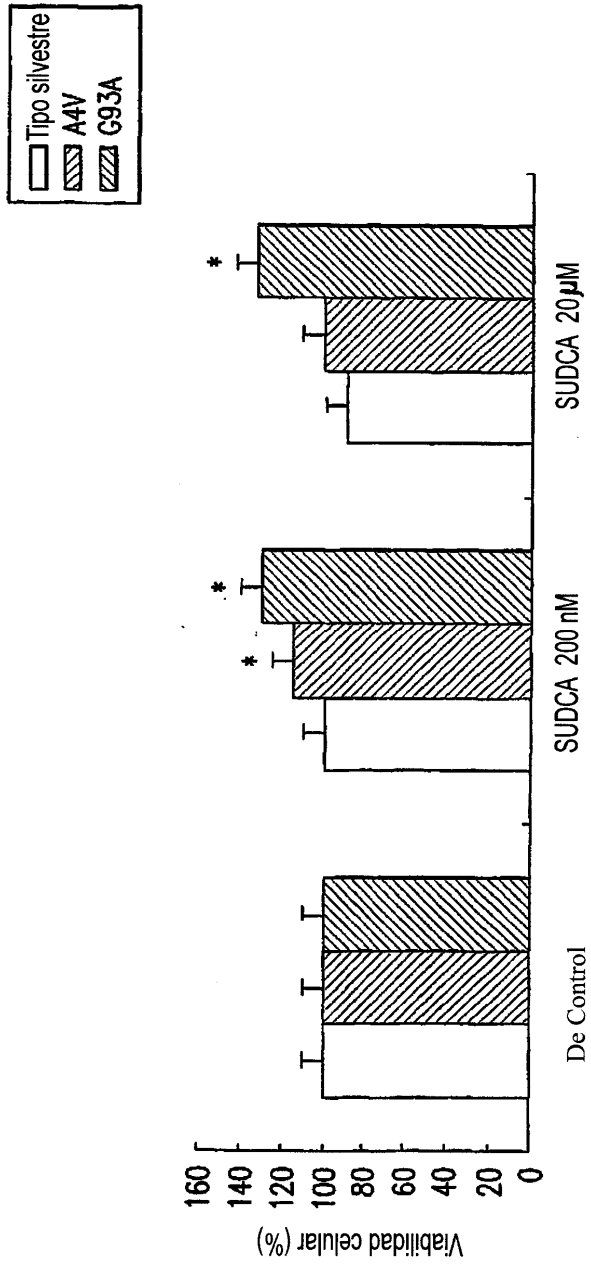


FIG.2

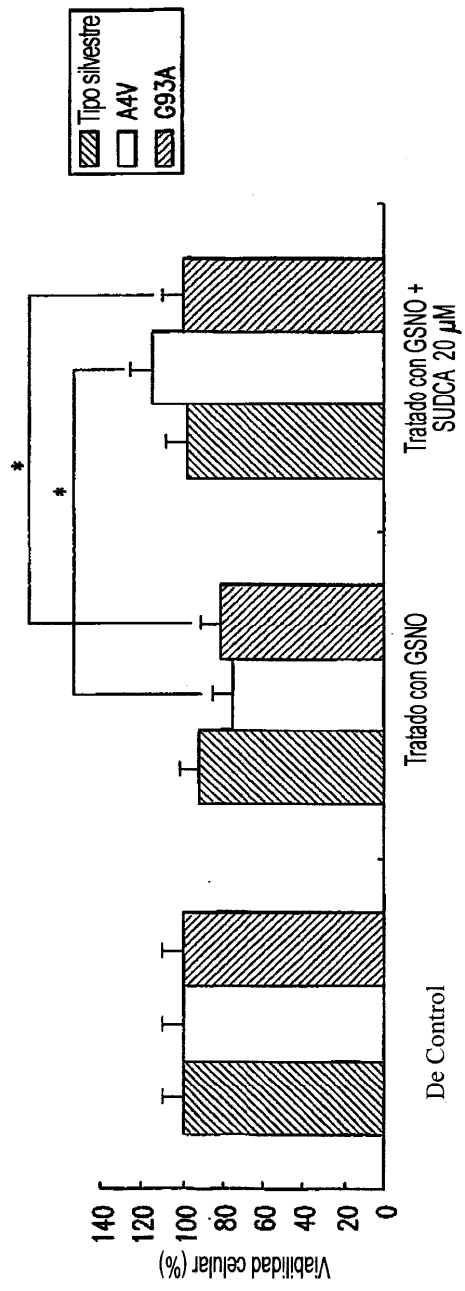


FIG.3

