

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 405 733**

51 Int. Cl.:

A61K 9/127 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.07.2007 E 07810734 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2013 EP 2068833**

54 Título: **Preparaciones parenterales de antiinflamatorios asociados a fosfolípidos GI más seguros y procedimientos de preparación y uso**

30 Prioridad:

26.07.2006 US 833388 P

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

03.06.2013

73 Titular/es:

**THE BOARD OF REGENTS OF THE UNIVERSITY
OF TEXAS SYSTEM (100.0%)
201 W. 7TH STREET, SUITE 820
AUSTIN, TX 78701, US**

72 Inventor/es:

**LICHTENBERGER, LENARD M. y
DIAL, ELIZABETH J.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 405 733 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

Preparaciones parenterales de antiinflamatorios asociados a fosfolípidos GI más seguros y procedimientos de preparación y uso

Antecedentes

- 5 La presente invención se refiere al uso de preparaciones parenterales de fosfolípidos y de fármacos antiinflamatorios, tales como fármacos antiinflamatorios no esteroideos ("AINE") o inhibidores de la ciclooxigenasa-2 ("COX-2"). En particular, la presente invención se refiere a antiinflamatorios asociados a fosfolípidos que son útiles para el tratamiento o la prevención de afecciones del desarrollo en recién nacidos con bajo peso al nacer tales como conducto arterioso persistente ("PDA") y retinopatía, con lesión gastrointestinal reducida ("GI").
- 10 Los AINE son agentes analgésicos y antiinflamatorios eficaces que se pueden administrar por vía oral. Sin embargo, en pacientes inconscientes/insensibles o en recién nacidos con bajo peso al nacer, la dosificación oral puede no ser posible y los fármacos se deben inyectar por vía parenteral. Los AINE que están asociados con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina ("PC-AINE") son nuevos fármacos que tienen menos efectos secundarios gastrointestinales que los AINE habituales y son más seguros para el paciente cuando se administran de forma crónica. Los AINE
- 15 administrados por vía intravenosa o por vía intramuscular se pueden usar en el tratamiento del dolor postoperatorio, pero crean el riesgo de inducir úlceras y hemorragia GI después de la cirugía, y otros daños simultáneos a las membranas o a las capas GI. (Attridge y col.; Gabriel y col.; Wallace; Wolfe y col.). Debido a las limitaciones de solubilidad, sólo existen unos pocos AINE que están aprobados para inyecciones, y ninguno de ellos se compleja con la PC. Además del dolor postoperatorio, el dolor agudo de la vasooclusión debida a la anemia de células falciformes puede necesitar hospitalización y gestión parenteral del dolor. El AINE por vía intravenosa en forma de ketorolaco ha mostrado alivio eficaz del dolor en muchos pacientes (Beiter y col.), pero su uso de forma crónica es limitado debido a la toxicidad GI.

- Adicionalmente, hasta un 20% de los niños con bajo peso al nacer padecen Conducto Arterial Persistente ("PDA"), o cierre insuficiente del conducto arterial, dando como resultado que la sangre del neonato rodee los pulmones y provoque una oxigenación insuficiente. El cierre del conducto arterial en los recién nacidos a término se produce normalmente y sin complicaciones. Sin embargo, en los recién nacidos prematuros este cierre puede no producirse y puede llevar a graves complicaciones del desarrollo. El tratamiento recomendado para promover el cierre del conducto es administrar indometacina por vía intravenosa para inhibir la síntesis de prostaglandinas en la pared vascular desencadenando el cierre del conducto. Este tratamiento no está exento de riesgos ya que se ha informado
- 25 que existe una asociación entre la administración intravenosa de indometacina y de otros AINE y el desarrollo de otra afección potencialmente mortal denominada Perforación Intestinal Espontánea ("SIP") que puede ser una forma de una entidad de enfermedad relacionada denominada Enterocolitis Necrosante ("NEC"), las cuales tienen una tasa de mortalidad de un 20% (Attridge). Los recién nacidos prematuros también corren el riesgo de retinopatía debido a la angiogénesis retiniana provocada por la hiperoxigenación en las incubadoras. Puede ser posible la prevención de esta retinopatía de la prematuridad mediante ibuprofeno administrado por vía parenteral el cual se informó como que es eficaz en un modelo murino (Sharma).
- 30
- 35

- Un procedimiento para preparar los PC-AINE que son estériles y que se pueden administrar por vía intravenosa, por vía intramuscular, o por otras vías parenterales con riesgo reducido de daño GI serían útiles para todos los pacientes y en particular para aliviar el dolor postoperatorio y por células falciformes, dolor neuropático crónico y para los recién nacidos con bajo peso al nacer que padecen de cierre insuficiente del conducto arterial y/o retinopatía.
- 40

Sumario

- La presente invención pertenece a las preparaciones parenterales de fármacos antiinflamatorios asociados a fosfolípidos y a sus procedimientos de preparación y de uso. En particular, la presente invención pertenece a las preparaciones parenterales que contienen complejos de fosfolípidos y de fármacos antiinflamatorios tales como
- 45 AINE o inhibidores de la COX-2. La administración de las preparaciones parenterales es útil para el tratamiento y la prevención del shock traumático, dolor postoperatorio, dolor por células falciformes, dolor neuropático y el tratamiento de los recién nacidos con bajo peso al nacer que padecen Conducto Arterial Persistente ("PDA") o retinopatía.

- Un aspecto de la presente invención se refiere a una composición que comprende un fosfolípido parenteral y un antiinflamatorio farmacéutico tal como AINE, inhibidores de la COX-2 o similares.
- 50

- Otro aspecto de la presente invención es un procedimiento para preparar las preparaciones parenterales que incluyen las etapas de poner en contacto un fosfolípido y un antiinflamatorio farmacéutico en un disolvente polar calentado; retirar el disolvente, volver a suspender el complejo antiinflamatorio-PC y pasar la composición a través de un filtro de membrana para producir una preparación farmacéutica de fosfolípido-antiinflamatorio esterilizada por filtración. Un procedimiento alternativo para preparar el antiinflamatorio estéril asociado a PC para su administración parenteral, oral, enteral o tópica es volver a suspender la preparación antiinflamatoria inyectable, alguna de las cuales pueden estar disponibles en el mercado, en un envase que contiene PC en forma de un polvo seco o de aceite, seguido de sonicación o de otros medios de agitación y filtración estéril. Otros medios de esterilización
- 55

incluyen radiación gamma, calor, exposición química, exposición a gas o una combinación de los mismos.

5 Un aspecto adicional de la presente invención es un procedimiento para administrar composiciones farmacéuticas esterilizadas de fosfolípido-antiinflamatorio que incluyen las etapas de administración por vía oral, administración por vía tópica, administración por vía intradérmica, administración por vía subcutánea, administración por vía intramuscular, administración por vía intravenosa, administración por vía intraarterial o administración por vía directa en un sitio tisular de una cantidad eficaz de la composición, en el que la administración puede ser una administración única, una administración periódica, una administración intermitente o una administración de acuerdo con cualquier protocolo de administración.

10 Un aspecto adicional de la presente invención es un procedimiento para tratar o prevenir el Conducto Arterial Persistente ("PDA") y la retinopatía en los niños y otros usos de fármacos antiinflamatorios en niños, mediante la administración de las composiciones de la presente invención en el organismo humano o animal mediante las vías de administración anteriores o directamente en el sitio de interés.

15 La información de antecedentes que pertenecen a los fosfolípidos y a los antiinflamatorios farmacéuticos se pueden encontrar en las Patentes de los Estados Unidos de América N° 4.918.063, N° 5.043.329, N° 4.950.656; N° 5.032.585, N° 5.763.422, y N° 5.955.451; en la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos de América N° 60/256.711; en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de América con N° de Serie 08/440-417; así como en la Solicitud de Patente Internacional N° PCT/US01/51605, N° PCT/US04/24807 y N° PCT/US05/36519.

20 Un aspecto adicional de la presente invención es un procedimiento para reducir la toxicidad GI de los fármacos antiinflamatorios, y en particular de los AINE, cuando se administran mediante todas las vías de administración, para tratar o para prevenir el shock traumático o el dolor postoperatorio, para tratar o para prevenir el dolor por células falciformes, para tratar o para prevenir el dolor neuropático, tal como el dolor crónico por la lesión de la médula espinal, para tratar o para prevenir el PDA y la retinopatía de la prematuridad, y para reducir la incidencia de la lesión, ulceración, hemorragia, Perforación Intestinal Espontánea ("SIP") o Enterocolitis Necrosante ("NEC") GI en un sujeto o paciente, tal como un recién nacido con bajo peso al nacer. Los fármacos antiinflamatorios que se pueden usar en conjunto con los fosfolípidos de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, los enumerados en la Tabla 1 que sigue a continuación.

Tabla 1

CATEGORÍA QUÍMICA	NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL
Ácidos propiónicos	Fenoprofeno cálcico	Nalfon®
	Flurbiprofeno	Ansaid®
	Suprofeno	
	Benoxaprofeno	
	Ibuprofeno (con receta)	Motrin®
	Ibuprofeno (200 mg OTC)	Nuprin®, Motrin IB®
	Ketoprofeno	Orduis®, Oruvall®
	Naproxeno	Naprosyn®
	Naproxeno sódico	Aleve®, Anaprox®, Aflaxen®
	Oxaprozina	Daypro®
Ácidos acéticos	Diclofenaco sódico	Voltaren®
	Diclofenaco potásico	Cataflam®

(continuación)

CATEGORÍA QUÍMICA	NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL
	Etodolaco	Lodine®
	Indometacina	Indocin®
	Ketorolaco trometamina (intramuscular)	Acular®, Toradol®
	Ketorolaco (oral)	Toradol®
Cetonas	Nabumetona	Relafen®
	Sulindaco	Clinoril®
	Tolmetina sódica	Tolectin®
Fenamatos	Meclofenamato sódico	Meclomen®
	Ácido mefenámico	Ponstel®
Oxicams	Piroxicam	Feldene®
	Meloxicam	Mobic®
Ácido salicílico	Diflunisal	Dolobid®
	Aspirina	
	Salsalato	Disalcid®
Ácido pirazólico	Oxifenbutazona	Tandearil®
	Fenilbutazona	Butazolidin®
Inhibidor de la COX-2	Celecoxib	Celebrex®
	Rofecoxib	Vioxx®
	Valdecoxib	Bextra®
	Etoricoxib	Arcoxia®
	Lumiracoxib	Prexige®

Breve descripción de las figuras

5 La Figura 1 muestra un gráfico que compara los efectos analgésicos de la indometacina ("INDO") y de la INDO asociada a la fosfatidilcolina ("PC") ("INDO-PC") administradas por vía intravenosa en ratas con inflamación de las articulaciones por Adyuvante Completo de Freund (CFA). La indometacina se administra a 5 mg/kg;

La Figura 2 muestra un gráfico que compara la incidencia del efecto secundario de la hemorragia intestinal después de la administración intravenosa de INDO y de INDO-PC en ratas que habían sido tratadas con el inhibidor de la NO-sintasa, L-NAME (a una dosis de 20 mg/kg i.p.) 1 h antes, entre 1 y 4 horas después de la administración del AINE.

La indometacina se administra a 5 mg/kg;

La Figura 3 muestra un gráfico que compara los niveles de prostaglandina E_2 en tejido inflamado de ratas con inflamación de las articulaciones por Adyuvante Completo de Freund (CFA) después de la administración intravenosa de INDO y de INDO-PC. La indometacina se administra a 5 mg/kg;

- 5 La Figura 4 muestra un gráfico que compara el nivel en sangre de INDO y de INDO-PC en ratas con inflamación de las articulaciones por Adyuvante Completo de Freund (CFA) después de la administración intravenosa de los fármacos. La indometacina se administra a 5 mg/kg;

- 10 La Figura 5 muestra un gráfico que compara los efectos antiinflamatorios de la INDO y de la INDO-PC administradas por vía subcutánea en ratas con inflamación de las articulaciones por Adyuvante Completo de Freund (CFA). La indometacina se administra a 4 mg/kg;

La Figura 6 muestra un gráfico que compara la incidencia de los efectos secundarios de las adherencias y de las perforaciones intestinales después de la administración subcutánea de INDO y de INDO-PC en ratas con inflamación de las articulaciones por Adyuvante Completo de Freund (CFA). La indometacina se administra a 4 mg/kg;

- 15 La Figura 7 muestra un gráfico que compara los niveles de prostaglandina E_2 en tejido inflamado de ratas con inflamación de las articulaciones por Adyuvante Completo de Freund (CFA) después de la administración subcutánea de INDO y de INDO-PC. La indometacina se administra a 4 mg/kg;

La Figura 8 muestra un gráfico que compara el efecto secundario de la hemorragia gástrica 4 h después de la administración intravenosa de ketorolaco y de ketorolaco-PC en ratas. El ketorolaco se administra a 15 mg/kg;

- 20 La Figura 9 muestra un gráfico que compara el efecto secundario de la hemorragia intestinal 20 h después de la administración intravenosa de diclofenaco y de diclofenaco-PC en ratas que habían sido tratadas con el inhibidor de la NO-sintasa, L-NAME (a una dosis de 20 mg/kg i.p.) 1 h antes, entre 1 y 4 h después de la administración del AINE. El diclofenaco se administra a 30 mg/kg.

Descripción detallada de las realizaciones preferentes

- 25 La presente invención pertenece a las preparaciones parenterales de fármacos antiinflamatorios asociados a fosfolípidos, tales como los AINE o los inhibidores de la COX-2. Las preparaciones de PC-antiinflamatorio son analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos eficaces, así como otros tratamientos eficaces para inducir el cierre del conducto arterial y para prevenir la retinopatía en neonatos, pero con menos efectos secundarios gastrointestinales. Aunque no se desea quedar ligado a ninguna teoría, nuestra evidencia de que los AINE asociados al PL administrados por vía parenteral tienen una toxicidad reducida para el tracto GI puede ser debida a la probabilidad inesperada de que algunas o partes del PL permanecen unidos al AINE durante su secreción en la bilis desde la sangre. De esta manera el AINE que entra en el lumen GI desde la bilis tendrá una toxicidad reducida para la mucosa del GI debido su asociación con el PL.

- 35 En una primera realización preferente, una preparación farmacéutica parenteral se prepara poniendo en contacto un fosfolípido y un antiinflamatorio farmacéutico en un disolvente polar, preferentemente a una temperatura elevada en el intervalo de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 60 °C, enfriando a temperatura ambiente si fuera necesario, retirando el disolvente al vacío o mediante secado con un gas inerte, volviendo a suspender la composición en una solución acuosa y pasando la composición a través de un filtro de membrana para producir una preparación farmacéutica de fosfolípido-antiinflamatorio esterilizada por filtración.

- 40 Los ejemplos de fosfolípidos preferentes incluyen fosfatidilcolina ("PC") y otros fosfolípidos zwitteriónicos tales como fosfatidiletanolamina, esfingomielina y ceramidas.

Los ejemplos de antiinflamatorios farmacéuticos preferentes incluyen AINE e inhibidores de la COX-2. En realizaciones adicionales preferentes, el antiinflamatorio farmacéutico es indometacina, aspirina, ibuprofeno, diclofenaco, etodolaco, ketorolaco, celecoxib y cualquiera de los AINE que se han enumerado anteriormente en la Tabla 1.

- 45 Los ejemplos de disolventes polares preferentes incluyen acetona, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, metil etil cetona, dietil éter y disolventes relacionados. El disolvente polar se usa preferentemente a una temperatura elevada en el intervalo de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 60 °C y más preferentemente a aproximadamente 40 °C. El disolvente se retira preferentemente a través de evaporación o de secado.

- 50 Los ejemplos de soluciones acuosas preferentes para la resuspensión incluyen cualquier medio isotónico adecuado, tal como bicarbonato sódico, solución salina, solución salina tamponada con fosfato, lactato de Ringer, dextrosa, desoxicolato (a un peso/volumen de aproximadamente un 0,05% a aproximadamente un 5%), y otras soluciones IV. El peso/volumen como se usa en el presente documento se calcula dividiendo el peso del componente A en gramos entre 100 ml de una solución.

El filtro de membrana través del que se pasa la composición para producir una preparación estéril es preferentemente uno que tenga un tamaño de poro en el intervalo de aproximadamente 0,22 μm a aproximadamente 0,45 μm . Otros procedimientos para la producción de una preparación estéril incluyen radiación gamma, exposición química, tratamiento con gas, calor o una combinación de los mismos.

- 5 En una segunda realización preferente, la preparación parenteral se prepara mezclando un producto farmacéutico antiinflamatorio inyectable con un fosfolípido en ausencia de un disolvente orgánico, por lo general acompañado de agitación de la composición mediante sonicación o cualquier otro procedimiento, y finalmente pasando la composición a través de un filtro de membrana para la esterilización. El producto farmacéutico antiinflamatorio inyectable puede ser cualquier producto inyectable disponible en el mercado. Los ejemplos de preparaciones inyectables de AINE disponibles en el mercado incluyen: indometacina comercializada con el nombre Indocin-IV® (Ovation Pharmaceuticals, Deerfield, IL); ketorolaco trometamina comercializado con el nombre Toradol® (Laboratorios Roche, Nutley, NJ); diclofenaco sódico comercializado con el nombre Votanol® (Novartis AG, Basel, Suiza); e ibuprofeno comercializado con los nombres NeoProfen® (Ovation Pharmaceuticals, Deerfield, IL) y Pedeo® (Orphan Europe SARL, París, Francia). El fosfolípido es preferentemente fosfatidilcolina en una forma de polvo seco o de aceite.

Antes de su uso como un producto farmacéutico, las preparaciones parenterales se ajustan preferentemente a un pH fisiológico en el intervalo de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 8.

- 20 Las preparaciones estériles se pueden administrar a través de las etapas de administración por vía oral, administración por vía tópica, administración por vía intradérmica, administración por vía subcutánea, administración por vía intramuscular, administración por vía intravenosa, administración por vía intraarterial o por administración directamente en un sitio tisular de una cantidad eficaz de la composición, en las que la administración puede ser una administración única, una administración periódica, una administración intermitente o una administración de acuerdo con cualquier procedimiento de administración adecuado.

- 25 La dosificación eficaz, en base al peso corporal del sujeto, de la preparación estéril eficaz para el tratamiento puede variar de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, y preferentemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg. La cantidad de PC en la preparación estéril puede variar de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 400 mg/kg y preferentemente de aproximadamente 2 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg. La relación en peso de AINE:PC puede variar de 0,1:100 a 100:0,1 y preferentemente es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3.

- 30 Las preparaciones parenterales se usan para tratar el Conducto Arterial Persistente ("PDA") y para prevenir la retinopatía en un sujeto tal como un recién nacido con bajo peso al nacer. Las vías de administración preferentes para un sujeto son oral, enteral o intravenosa. La vía de administración más preferente para un niño es la administración intravenosa. Este procedimiento de tratamiento tiene una eficacia terapéutica equivalente o potenciada en la inducción del cierre del conducto arterial, con toxicidad reducida para el tracto GI. El tratamiento de los niños que padecen PDA con las preparaciones estériles en lugar de con otras composiciones antiinflamatorias reduce el riesgo de que el niño desarrolle Perforación Intestinal Espontánea ("SIP") o Enterocolitis Necrosante ("NEC").

- 40 Las preparaciones parenterales se pueden usar para prevenir, tratar o aliviar la inflamación, dolor, o fiebre con menos efectos secundarios gastrointestinales. En particular, las preparaciones estériles se pueden usar para tratar o para prevenir el shock traumático y el dolor postoperatorio, dolor de la anemia de células falciformes y dolor neuropático, tal como el dolor crónico por lesión de la médula espinal.

Ejemplo 1. Actividad analgésica y antiinflamatoria de las preparaciones parenterales de antiinflamatorios asociados a fosfolípidos

- 45 Los ensayos se llevaron a cabo para determinar si la fosfatidilcolina ("PC") complejada con un AINE poseía actividad y efectos secundarios equivalentes en comparación con un AINE solo, cuando se administra por vía intravenosa.

- 50 Un AINE en forma de indometacina (3 gramos) se colocó en un vial de vidrio y se disolvió en acetona. Se añadió al vial fosfatidilcolina ("PC") (9 gramos) y la combinación se calentó a 40 °C durante 10 minutos, tiempo durante el cual se disolvieron tanto el AINE como la PC. El disolvente de acetona se evaporó en gas nitrógeno y la indometacina-PC restante se volvió a suspender en bicarbonato sódico al 1,25% por sonicación en un baño sonicador. El pH de la suspensión se ajustó a 7,4 y la mezcla de lípidos se forzó a través de un filtro de membrana de 0,22 μm para esterilizarla.

- 55 Para ensayar la actividad analgésica, se administraron indometacina ("INDO") e INDO-PC por vía intravenosa a ratas con una inflamación en la pata por Adyudante Completo de Freund inducido químicamente ("CFA"), provocado mediante la inyección subcutánea de 0,1 ml de CFA en la superficie dorsal de la pata trasera izquierda de una rata de 4 días antes. La solución salina se usó como una solución de control. Se evaluó la analgesia desde el umbral del dolor que se midió mediante la determinación de la presión que se podría ejercer sobre la pata inflamada antes de su retracción por el animal, 30 minutos después de la administración IV de los compuestos de ensayo. Los resultados se muestran en la Figura 1. Tanto INDO como INDO-PC a una dosis de 5 mg/kg demostraron niveles

equivalentes de analgesia como se observa mediante un umbral del dolor aumentado.

Para la determinación de los efectos secundarios del AINE, las ratas se inyectaron por vía intraperitoneal con el inhibidor de la óxido nítrico ("NO") sintetasa, éster de metilo de la N-nitro-L-arginina ("L-NAME"), a una dosis de 20 mg/kg, a 1 h antes y entre 1 y 3 h después de su dosificación con los AINE ensayados, para aumentar su sensibilidad a las acciones GI tóxicas de los fármacos. Las ratas se administraron con una dosis de 10 mg/kg de INDO o de INDO-PC intravenosas y un día después, se analizaron los vaciados del intestino delgado para la presencia de hemoglobina como una indicación de hemorragia GI. La Figura 2 muestra que la INDO-PC indujo de forma significativa menos hemorragia GI que la INDO solamente.

Otra medida de la actividad del fármaco se evaluó por análisis de los niveles de prostaglandina E₂ en tejido inflamado, que se disminuye típicamente con indometacina. En las mismas ratas como se muestra en la Figura 1, se midió PGE₂ en las patas inflamadas 30 minutos después de la administración IV de los compuestos de ensayo. Se observa en la Figura 3 que tanto INDO como INDO-PC redujeron los niveles de PGE₂ en el líquido sinovial de las articulaciones inflamadas de una manera significativa y equivalente.

Para determinar si hubo una diferencia en los niveles de los fármacos en sangre, se extrajo sangre de las mismas ratas como se muestra en las Figuras 1 y 3, 30 minutos después de la administración del fármaco, y la sangre se analizó para el contenido de INDO por cromatografía líquida de alta presión ("HPLC"). La Figura 4 muestra que tanto INDO como INDO-PC presentaban niveles en sangre de INDO medibles y que no había diferencia entre los grupos INDO e INDO-PC.

Para ensayar la actividad antiinflamatoria después la administración crónica del fármaco, se administraron INDO e INDO-PC por vía subcutánea durante 4 días a 4 mg/kg a ratas con una inflamación en la pata inducida por CFA. La inflamación se evaluó por medición del grosor de la pata inflamada. Los resultados de la Figura 5 muestran que tanto INDO como INDO-PC redujeron de forma significativa la inflamación de la pata.

Para evaluar los efectos secundarios GI en los animales de la Figura 5, se hicieron medidas del número de adherencias y de perforaciones del intestino delgado. La Figura 6 muestra que INDO-PC produjo de forma significativa menos adherencias y perforaciones intestinales que INDO.

Para evaluar la actividad antiinflamatoria por otros medios en animales dosificados crónicamente, se midieron los niveles de PGE₂ en el líquido sinovial de la pata de ratas de la Figura 5. Los resultados de la Figura 7 muestran que tanto INDO como INDO-PC redujeron de forma significativa la PGE₂ inducida por inflamación y en una medida similar.

Ejemplo 2. Efectos secundarios GI reducidos de otros compuestos de PC-AINE

Para mostrar que otros PC-AINE presentan una reducción de los efectos secundarios GI, se prepararon formulaciones de ketorolaco-PC (1:2 (p:p)) y de diclofenaco-PC (1:2 (p:p)). Las ratas fueron administradas con 15 mg/kg de ketorolaco o de ketorolaco-PC por vía intravenosa; y 4 horas más tarde se analizaron los vaciados del estómago para la presencia de hemoglobina como una indicación de hemorragia GI. La Figura 8 muestra que el ketorolaco-PC indujo una hemorragia significativamente menor que solamente con ketorolaco. Se administraron otras ratas con 30 mg/kg de diclofenaco o de diclofenaco-PC por vía intravenosa en el modelo de L-NAME que se ha descrito anteriormente. Se analizaron los vaciados del intestino delgado para la presencia de hemoglobina como una indicación de hemorragia GI. La Figura 9 muestra que el diclofenaco-PC indujo una hemorragia GI significativamente menor que solamente con diclofenaco.

Ejemplo 3. Efectos analgésicos de Ibuprofeno-PC en el dolor neuropático crónico

Para mostrar que el ibuprofeno-PC es eficaz para aliviar el dolor neuropático crónico por la lesión de la médula espinal, a ratas se someten a una lesión espinal controlada y se ensayaron 6 semanas más tarde después del desarrollo del dolor crónico. La lesión consiste en impacto en el nivel T10 espinal bajo anestesia con un Impactador Infinite Horizon usando una fuerza de 1,5 Newton durante un tiempo de permanencia de 1 segundo. Después de la recuperación durante 6 semanas, los animales se ensayaron para confirmar la presencia de dolor crónico mediante el ensayo de Randall-Selitto que consiste en la cuantificación de la respuesta a la retirada de la fuerza mecánica aplicada sobre la pata trasera. A continuación se administra ibuprofeno o ibuprofeno-PC a 1-100 mg/kg, iv, y las ratas se ensayan de nuevo para el dolor 2 horas más tarde.

En general, estos estudios muestran que las formulaciones de PC-AINE se pueden esterilizar para la administración intravenosa, intraarterial o directa en las venas, arterias o tejidos. La formulación de PC-AINE es equivalente en la actividad biológica y en el nivel sanguíneo a la del AINE solo, pero presenta menos hemorragia GI como un efecto secundario, por lo que la convierte en un fármaco más seguro.

Referencias citadas

Los siguientes documentos y publicaciones de Patente de los Estados Unidos de América pertenecen al estado de la técnica anterior pertinente.

Patentes de los Estados Unidos de América

Patente de los Estados Unidos de América Nº	Expedida a:
4.918.063	Lichtenberger
5.043.329	Lichtenberger
4.950.656	Lichtenberger
5.032.585	Lichtenberger
5.763.422	Lichtenberger y col.
5.955.451	Lichtertberges y col.

Documentos de Patentes Extranjeras

Documento PCCT/US01/51605	Lichtenberger
Documento PCT/US04/24807	Lichtenberger
Documento PCT/US05/36519	Lichtenberger

Otras Publicaciones

- 5 Attridge, J.T., Clark, R, Walker, M.W., y Gordon, P.V. New insights into spontaneous intestinal perforation using a national data set: (1) SIP is associated with early indomethacin exposure. *J. Perinatol.*, 2006; vol. 26: 93-99.
- Beiter, J.L., Simon, H.K, Chambliss, C.R, Adamkiewicz, T., Sullivan, K. Intravenous ketorolac in the emergency department management of sickle cell pain and predictors of its effectiveness. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2001; 155: 496-500.
- 10 Lichtenberger LM, Wang Z-M, Romero JJ, Ulloa C, Perez JC, Giraud M-N, Barreto JC (1995). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) associate with zwitterionic phospholipids: Insight into the mechanism and reversal of NSAID-induced gastrointestinal injury. *Nature Med* 1: 154-158.
- Gabriel, S.E., Jaakldmainen, L, y Bombardier, C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A meta-analysis. *Ann Intern Med*, 1991; vol. 115: 787-96.
- 15 Sharma, J., Barr, S.M., Geng, Y., Yun, Y., Higgins, R.D. Ibuprofen improves oxygen-induced retinopathy in a mouse model. *Current Eye Research* 2003; 27: 309-314.
- Wallace, J.L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: the second hundred years. *Gastroenterology* 1997; vol. 112: 1000-1016.
- 20 Wolfe, P.A., Polhamus, C.D., Kubik, C., Robinson, A.B., Clement, D.J. Giant duodenal ulcers associated with postoperative use of ketorolac: report and three cases. *Am. J. Gastroenterology* 1994; vol. 89: 1110-1111.

REIVINDICACIONES

1. Uso de una cantidad eficaz de una preparación estéril de un antiinflamatorio asociado a fosfolípidos en la preparación de un medicamento para tratar el Conducto Arterial Persistente ("PDA") o la retinopatía.
2. El uso de la reivindicación 1, en el que el sujeto es un recién nacido con bajo peso al nacer.
- 5 3. El uso de la reivindicación 1, en el que el antiinflamatorio es indometacina, ibuprofeno o diclofenaco.
4. El uso de la reivindicación 1, en el que el antiinflamatorio asociado a fosfolípidos se administra por vía intravenosa.
5. El uso de la reivindicación 1, en el que el antiinflamatorio es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo ("AINE") y la administración del AINE se lleva a cabo por vía intravenosa.
- 10 6. Uso de una cantidad eficaz de la preparación parenteral de un antiinflamatorio asociado a fosfolípidos en la preparación de un medicamento para inducir al cierre del conducto arterial.
7. El uso de la reivindicación 6, en el que el sujeto es un recién nacido con bajo peso al nacer.
8. El uso de la reivindicación 6, en el que el antiinflamatorio es indometacina, ibuprofeno o diclofenaco.
- 15 9. El uso de la reivindicación 6, en el que el antiinflamatorio asociado a fosfolípidos es administrado por vía intravenosa.
10. El uso de la reivindicación 6, en el que el antiinflamatorio es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo ("AINE") y la administración del AINE se lleva a cabo por vía intravenosa.

Figura 1

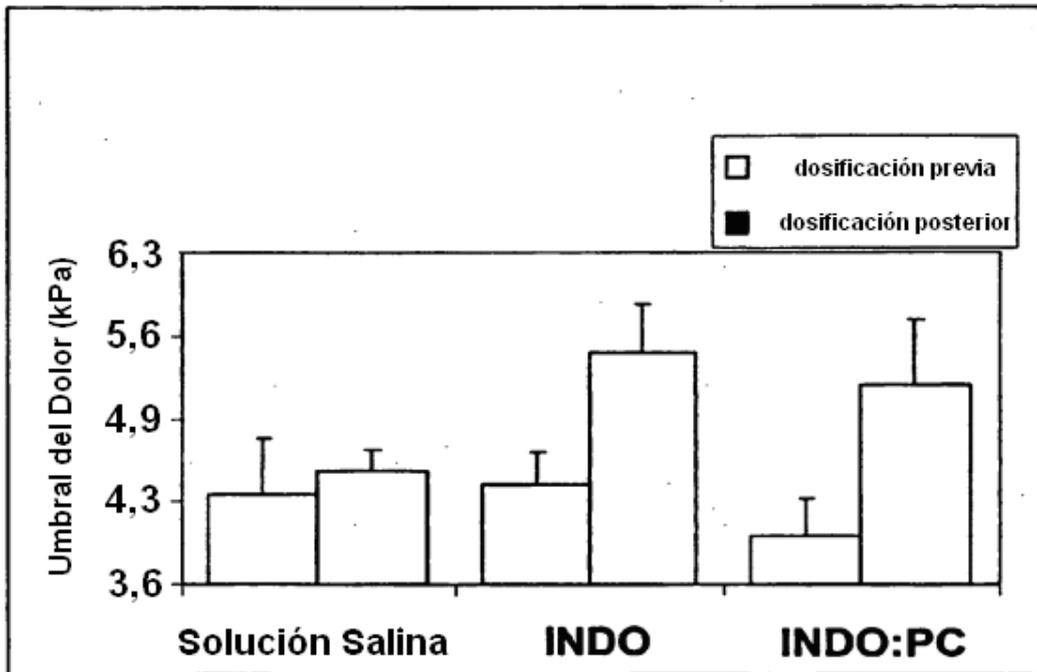


Figura 2

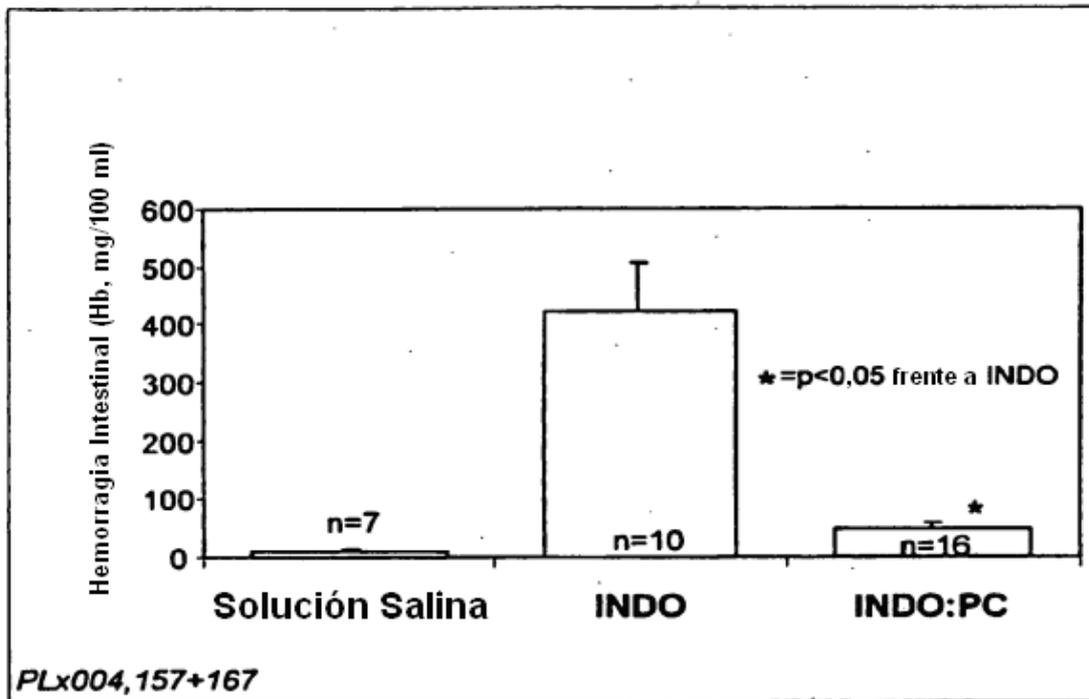


Figura 3

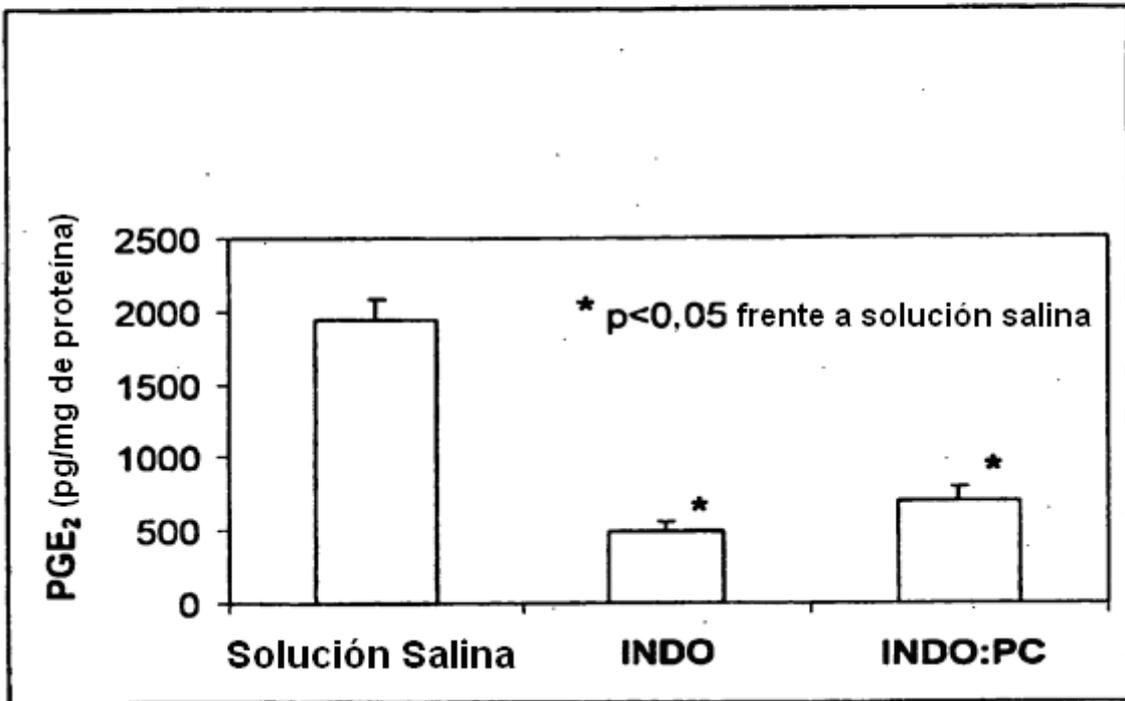


Figura 4

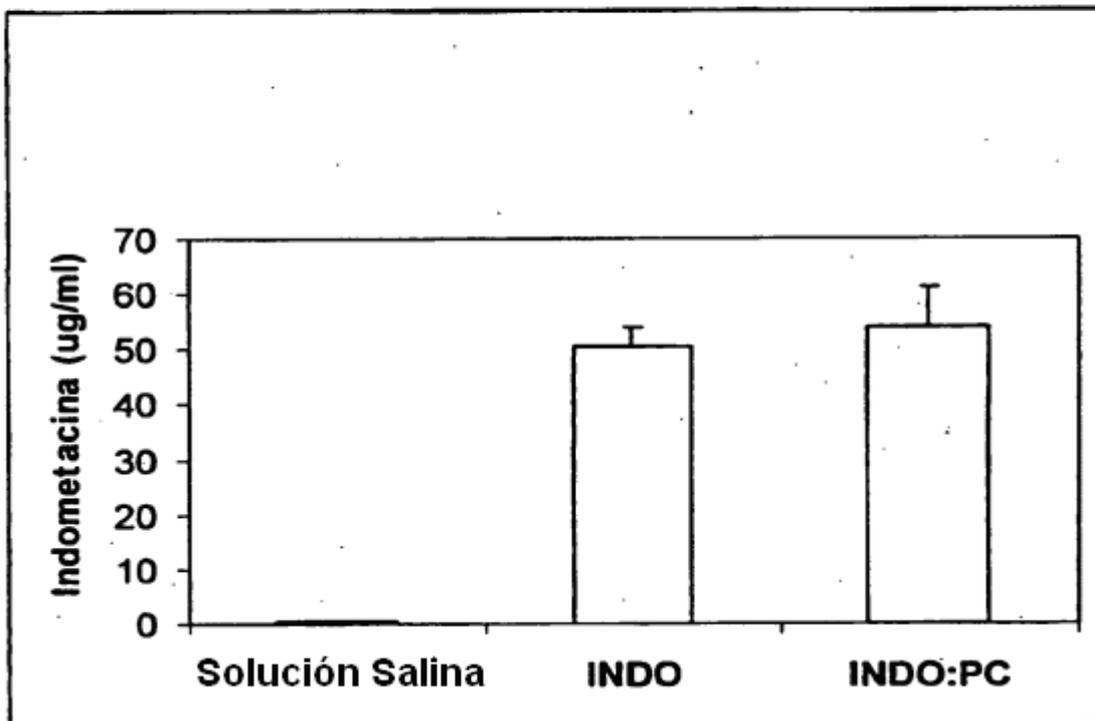


Figura 5

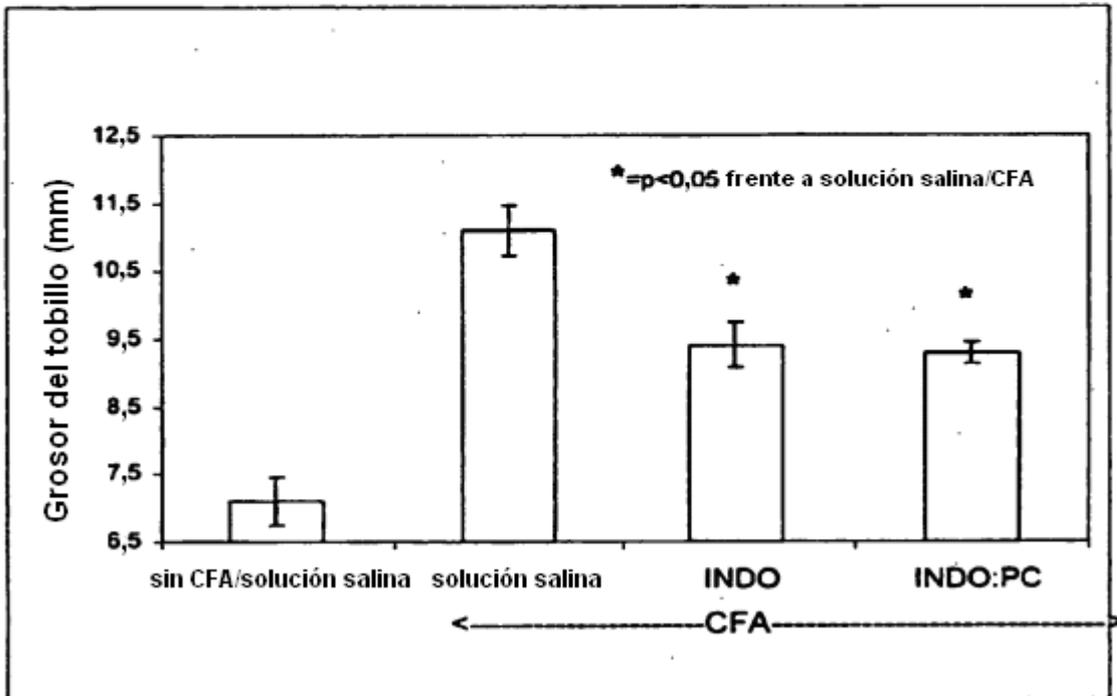


Figura 6

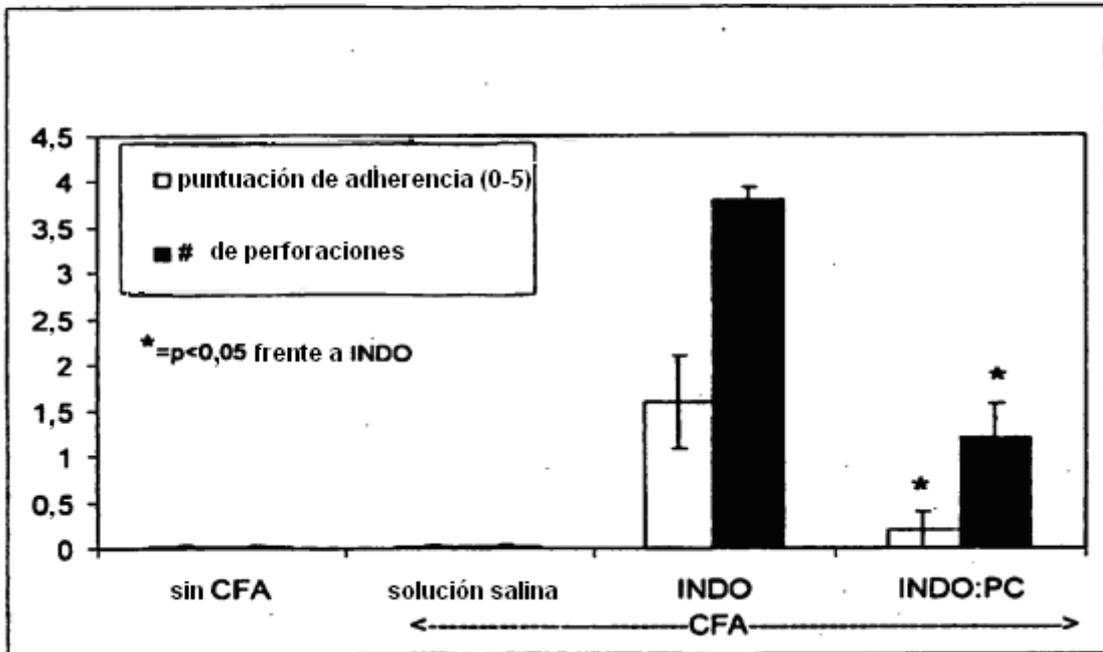


Figura 7

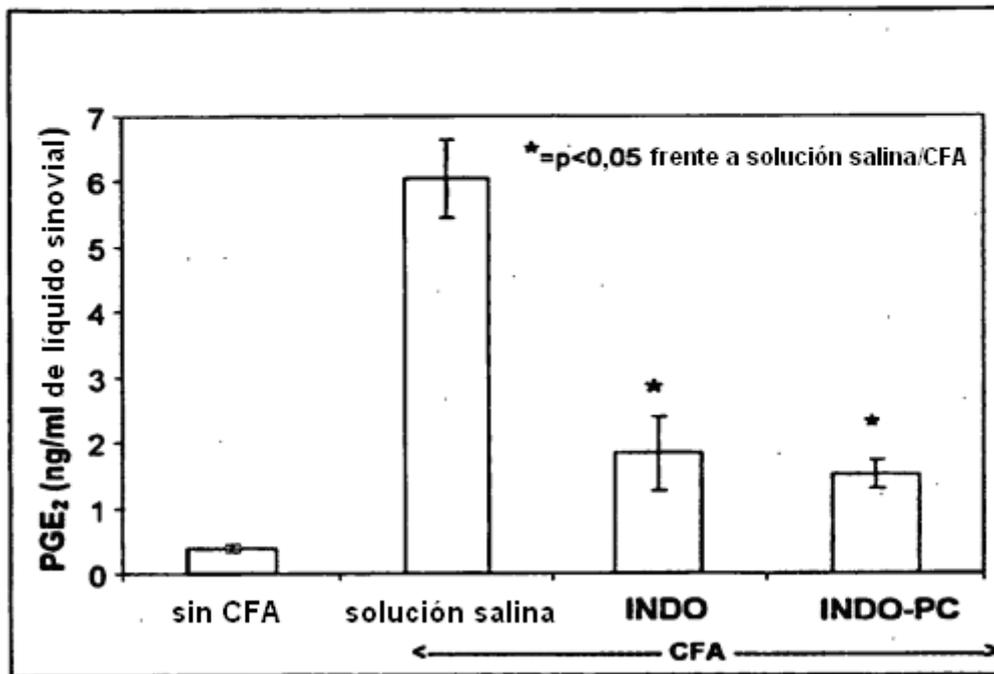


Figura 8

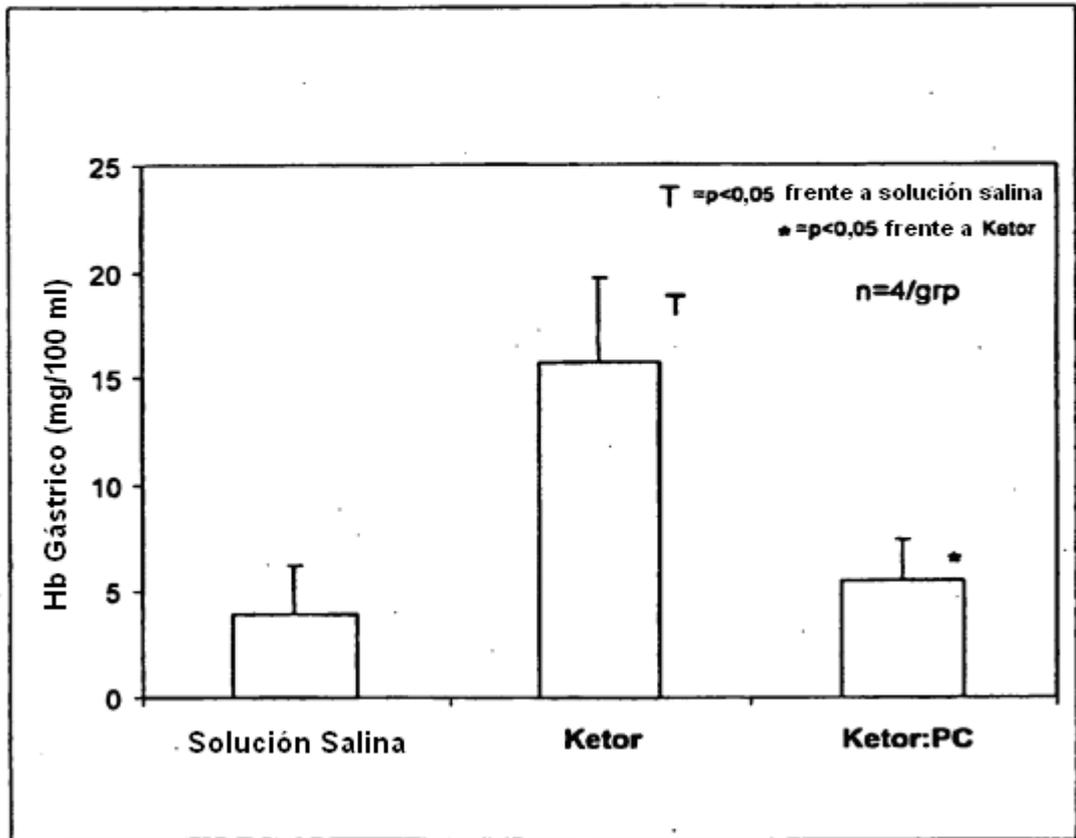


Figura 9

