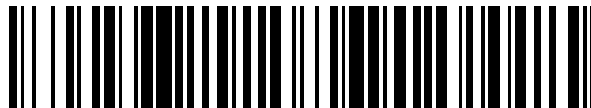


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 452 351**

51 Int. Cl.:

A61K 31/685 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2008 E 08785257 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013 EP 2185158**

54 Título: **Uso de fosfatidilcolina para el tratamiento de colitis ulcerosa dependiente de esteroides y refractaria a esteroides**

30 Prioridad:

31.07.2007 US 953146 P

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

01.04.2014

73 Titular/es:

**PAT GMBH (100.0%)
Hans-Grässel-Weg 9b
81375 München, DE**

72 Inventor/es:

El inventor ha renunciado a ser mencionado

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 452 351 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de fosfatidilcolina para el tratamiento de colitis ulcerosa dependiente de esteroides y refractaria a esteroides

5 **Campo de la invención**

En general, la presente invención hace referencia a los campos de la medicina y la farmacia. Más concretamente, la presente invención hace referencia a fosfatidilcolinas para su uso en los métodos para el tratamiento de individuos que tienen colitis ulcerosa dependiente de esteroides o refractaria a esteroides, utilizando medicaciones que contienen fosfatidilcolina.

Antecedentes

Las enfermedades inflamatorias del intestino crónicas, tales como la colitis ulcerosa, afectan en gran medida a adultos jóvenes y de mediana edad con una frecuencia creciente. Aproximadamente 1 de 100 adultos con edades entre 20 y 40 están afectados por la colitis ulcerosa. La enfermedad se caracteriza principalmente por frecuentes brotes de diarrea acuosa a menudo acompañada por sangre y/o moco. Otros síntomas incluyen cólicos, dolor abdominal, dolor en la apertura de los intestinos, necesidad urgente y frecuente de abrir los intestinos, sensación de vaciado incompleto de los intestinos, náuseas, pérdida de apetito, pérdida de peso, cansancio extremo, erupciones en la piel, úlceras en la boca, dolor de articulaciones y anemia. Cuando la enfermedad afecta solamente al recto, es conocida como proctitis. Cuando la colitis ulcerosa afecta a más colon que el recto solo, los síntomas son típicamente más graves. En la mayor parte de los casos, los síntomas varían de acuerdo con el grado de inflamación del intestino y con que el revestimiento del intestino haya sido ulcerado o no. La colitis ulcerosa crónica puede causar cambios en el hígado (colangitis esclerosante) y aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de intestino.

La causa de la colitis ulcerosa no se conoce completamente, sin embargo, parece haber un componente genético ya que la enfermedad tiende a desarrollarse en familias y es probable que 10 a 20% de las personas con colitis ulcerosa tengan al menos otras persona afectada en su familia. El tratamiento de la colitis ulcerosa se centra en controlar los brotes tan rápidamente como sea posible y reducir las oportunidades brotes o complicaciones adicionales. La mesalamina (ácido 5-aminosalicílico; 5-ASA) es una terapia de primera línea convencional para la colitis ulcerosa leve a moderada. Los principales tratamientos para los brotes de colitis ulcerosa incluyen la terapia con esteroides, el uso de inmunosupresores, y en los casos más extremos, cirugía. Aunque los esteroides a menudo son eficaces al reducir los brotes de inflamación, hay efectos secundarios adversos asociados con el uso de esteroides a largo plazo. A pesar de los efectos secundarios adversos, algunos individuos tienen un progreso tan grave de la enfermedad que se requiere el uso de esteroides a largo plazo. Tales individuos se caracterizan por tener colitis ulcerosa dependiente de esteroides. Otros individuos no responden favorablemente o se vuelven sustancialmente insensibles al tratamiento con esteroides, y por lo tanto, se dice que tienen una enfermedad refractaria a los esteroides. Para los individuos que tienen una enfermedad dependiente de esteroides o refractaria a esteroides, puede ser necesaria la eliminación del colon. Como tal, sería beneficioso proporcionar un tratamiento para la colitis ulcerosa dependiente de esteroides y/o refractaria a esteroides que tiene una eficacia mejorada o consecuencias menos graves que las opciones de tratamiento limitado disponible para los individuos que tienen estas afecciones.

Compendio

Una realización de la presente invención hace referencia a fosfatidilcolinas para su uso en un método para aliviar al menos un síntoma de la colitis ulcerosa. El método comprende una primera etapa de identificación de un individuo que tiene colitis ulcerosa dependiente de esteroides y una segunda etapa de administración al individuo de una cantidad terapéuticamente eficaz de fosfatidilcolina, aliviando de ese modo al menos un síntoma de la colitis ulcerosa.

Otra realización de la presente invención hace referencia a fosfatidilcolinas para su uso en un método para aliviar al menos un síntoma de la colitis ulcerosa, que comprende una primera etapa de identificación de un individuo que tiene colitis ulcerosa dependiente de esteroides que se ha convertido en colitis ulcerosa refractaria a esteroides y una segunda etapa de administración al individuo de una cantidad terapéuticamente eficaz de fosfatidilcolina, aliviando de ese modo al menos un síntoma de la colitis ulcerosa.

En otra realización, la presente invención hace referencia a fosfatidilcolinas para su uso en un método para aliviar al menos un síntoma de la colitis ulcerosa que comprende las etapas de identificar un individuo que tiene colitis ulcerosa refractaria a esteroides y a continuación administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de fosfatidilcolina, aliviando de ese modo al menos un síntoma de la colitis ulcerosa.

Con respecto a cada una de las realizaciones anteriores, la fosfatidilcolina se puede administrar en una formulación oral de liberación retardada. En una realización preferida, la liberación retardada es dependiente del pH.

Las formulaciones de liberación retardada dependientes del pH utilizadas en los métodos anteriormente descritos pueden comprender una o más sustancias resistentes a los ácidos gástricos. Por ejemplo, las sustancias resistentes a los ácidos gástricos pueden incluir blindajes de una cubierta de película y matrices portadoras. En una realización preferida, la sustancia resistente a los ácidos gástricos comprende un polímero acrílico, tal como Eudragit. En tales realizaciones son particularmente preferidos Eudragit L y/o Eudragit S. Un polímero acrílico especialmente preferido es Eudragit S100. Otro polímero acrílico especialmente preferido es Eudragit L30. Las formulaciones de liberación retardada dependientes del pH preferidas ilustrativas comprenden 500 mg de fosfatidilcolina recubiertos con Eudragit S100, Eudragit L30 o una mezcla de los dos polímeros.

En las realizaciones de los métodos descritos anteriormente, la cantidad terapéuticamente eficaz de fosfatidilcolina que se administra al individuo oscila de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 8 g por día. Un intervalo preferido incluye de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 4 g por día. En una realización especialmente preferida, la cantidad terapéuticamente eficaz de fosfatidilcolina que se administra al individuo es de aproximadamente 2 g por día. En algunas realizaciones, la fosfatidilcolina se administra cerca de la hora de la comida. La frecuencia de administración de la fosfatidilcolina puede ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 veces por día, siendo una frecuencia de administración preferida de aproximadamente 4 veces por día o menos. La administración puede ser continuada durante al menos 1 semana, al menos 2 semanas, o tan prolongada como se necesite a lo largo de toda la vida del individuo.

En algunas realizaciones de la presente invención, la administración de fosfatidilcolina expuesta en los métodos descritos anteriormente puede dar como resultado una mejora de la puntuación del índice de calidad de vida de al menos 25%, una reducción del índice histológico de al menos 25%, una mejora del índice de actividad endoscópica de al menos 50%, una mejora del índice de actividad clínica de al menos 50%, o en algunos casos, un cese de la colitis ulcerosa clínicamente activa.

En ciertos métodos descritos en la presente memoria en los que el individuo padece colitis ulcerosa dependiente de esteroides, la dependencia de los esteroides se puede aliviar mediante la reducción de la dosis de esteroides en al menos aproximadamente 30% administrada al individuo como tratamiento para la colitis ulcerosa. En otras realizaciones, la reducción en la dosis de esteroides puede ser de al menos aproximadamente 50%. En realizaciones preferidas, la reducción de la dosis puede ser de al menos aproximadamente 75%, y en realizaciones especialmente preferidas, tanto como 100%.

Otras realizaciones de la presente invención hacen referencia al uso de fosfatidilcolina en la preparación de un medicamento para aliviar al menos un síntoma de la colitis ulcerosa en un individuo identificado por tener colitis ulcerosa dependiente de esteroides.

Otras realizaciones hacen referencia a la fosfatidilcolina para su uso en la preparación de un medicamento para aliviar al menos un síntoma de la colitis ulcerosa en un individuo identificado por tener colitis ulcerosa dependiente de esteroides que se ha convertido en colitis ulcerosa refractaria a esteroides.

Otras realizaciones más de la presente invención hacen referencia a la fosfatidilcolina para su uso en la preparación de un medicamento para aliviar al menos un síntoma de colitis ulcerosa en un individuo identificado por tener colitis ulcerosa refractaria a esteroides.

En ciertas realizaciones de cada uno de los usos descritos anteriormente, la fosfatidilcolina se puede formular como un medicamento de liberación retardada para la administración. En una realización preferida, la liberación retardada es dependiente del pH.

En algunas realizaciones de los usos descritos anteriormente los medicamentos de liberación retardada dependientes del pH pueden comprender una o más sustancias resistentes a los ácidos gástricos. Por ejemplo, las sustancias resistentes a los ácidos gástricos pueden incluir blindajes de una cubierta de película y matrices portadoras. En una realización preferida, la sustancia resistente a los ácidos gástricos comprende un polímero acrílico, tal como Eudragit. En tales realizaciones, son particularmente preferidos Eudragit L y/o Eudragit S. Un polímero acrílico especialmente preferido es Eudragit S100. Otro polímero acrílico especialmente preferido es Eudragit L30. Los medicamentos de liberación retardada dependiente del pH ilustrativos comprenden 500 mg de fosfatidilcolina recubierta con Eudragit S100, Eudragit L30 o una mezcla de los dos polímeros.

Breve descripción de los dibujos

Las Figuras 1A-D son diagramas de caja y bigotes que muestran la reducción en las variables de criterios de valoración secundarios en poblaciones de pacientes tratados con fosfatidilcolina en comparación con poblaciones de pacientes tratadas con placebo. Panel A - reducción en el índice de actividad clínica (CAI); Panel B - reducción en el índice de actividad endoscópica (EAI); Panel C - reducción en el índice histológico (HI); y Panel D - reducción en el

índice de calidad de vida (LQD o IBDQ-D).

Descripción detallada

5 Los corticoesteroides se han utilizado para tratar la colitis ulcerosa durante décadas y siguen siendo el tratamiento más eficaz para controlar un brote agudo de la enfermedad. A pesar de la eficacia de los esteroides para la mayor parte de los individuos que tienen colitis ulcerosa, éstos no son la panacea. Algunos individuos pueden demostrar dependencia de los esteroides (recaída clínica tras la retirada de los esteroides), mientras otros pueden mostrar una enfermedad resistente a esteroides o refractaria a esteroides (respuesta inadecuada o nula al tratamiento con esteroides). Los individuos que tienen colitis ulcerosa dependiente de esteroides deben hacer frente a los efectos secundarios no deseables del uso de corticoesteroides a largo plazo, que incluyen, entre otros, alteraciones de la tolerancia a la glucosa, osteoporosis, hipertensión y cambios en la piel. Además, algunos individuos que no logran responder adecuadamente a los esteroides todavía padecerán los efectos secundarios de los efectos secundarios relacionados con los esteroides. Este es a menudo un factor que contribuye en la decisión de añadir tratamientos inmunosupresores adicionales, o de proceder a la cirugía.

Los esteroides son fármacos potentes, potencialmente tóxicos que reducen la inflamación y suprimen el sistema inmunitario del organismo. Aunque se pueden utilizar numerosos esteroides diferentes, la prednisona y la prednisolona son los esteroides más comúnmente prescritos para el tratamiento de la colitis ulcerosa. Si bien son muy útiles en el manejo de la enfermedad, los esteroides pueden producir numerosos efectos secundarios que varían entre desagradables y peligrosos. Los efectos secundarios desagradables incluyen hinchazón en la cara, acné, insomnio, temblores, sudores nocturnos, ganancia de peso, y trastornos del estado de ánimo. Los efectos secundarios peligrosos incluyen aumento de la presión arterial, osteoporosis, depresión grave, e incluso psicosis. El uso de esteroides a largo plazo puede conducir a cataratas y glaucoma. Los esteroides se utilizan típicamente para tratar síntomas moderados a graves durante un brote y los individuos se deshacen de ellos tan rápidamente como sea posible una vez lograda la remisión. Desafortunadamente, algunos individuos nunca logran la remisión.

Una vez que se ha tomado la decisión de utilizar corticoesteroides orales, normalmente se inicia el tratamiento con prednisona o un esteroide equivalente a una dosis de 40-60 mg diariamente. La mayoría de los individuos con colitis ulcerosa responden con una mejora en los síntomas. Una vez que los síntomas mejoran, normalmente se reduce la prednisona o su equivalente en 5-10 mg por semana hasta alcanzar la dosis de 20 mg por día. La dosis se reduce a continuación a un ritmo más lento hasta interrumpir por último la prednisona. Aunque este es un régimen de dosificación típico, la dosis típica convencional varía por la gravedad de los síntomas y la respuesta a la terapia con el fármaco.

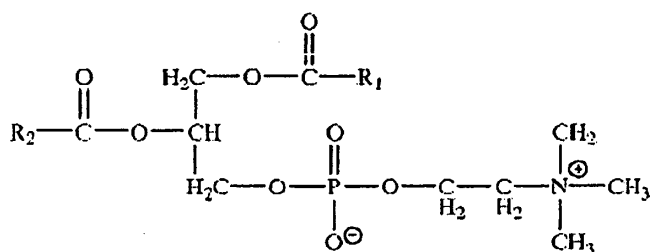
Los autores de la presente solicitud han descubierto sorprendentemente que la administración de fosfatidilcolina a individuos identificados por tener colitis ulcerosa crónica que es dependiente de esteroides puede servir como sustituto de los esteroides en un régimen terapéutico para el tratamiento de la colitis ulcerosa. El hecho de que la fosfatidilcolina pueda sustituir a los esteroides en la colitis ulcerosa dependiente de esteroides crea la posibilidad de una terapia potente y relativamente segura que evita los graves efectos secundarios de la administración de esteroides a largo plazo en individuos que padecen colitis ulcerosa. También resultó sorprendente el descubrimiento de que la administración de fosfatidilcolina a individuos con colitis ulcerosa activa crónica refractaria a esteroides aliviara los síntomas de la colitis ulcerosa. Este descubrimiento crea la posibilidad de un fármaco alternativo para combatir la colitis ulcerosa en individuos que, hasta ahora, tenían opciones terapéuticas muy limitadas.

Por colitis ulcerosa dependiente de esteroides se quieren significar episodios repetidos de recaída clínica tras la retirada del tratamiento con esteroides después del transcurso convencional de tratamiento con esteroides. Alternativamente, por colitis ulcerosa dependiente de esteroides se quiere significar una afección crónica que requiere terapia con esteroides durante períodos de tiempo sustancialmente más prolongados que los requeridos para el tratamiento de los brotes agudos intermitentes. Los individuos que padecen colitis ulcerosa dependiente de esteroides deben continuar el uso sustancial de esteroides o enfrentarse a la recaída de los síntomas asociados con la colitis ulcerosa. Algunas realizaciones de la presente invención son útiles por lo tanto en métodos para aliviar al menos un síntoma de la colitis ulcerosa dependiente de esteroides en un individuo que padece colitis ulcerosa dependiente de esteroides. En particular, tales realizaciones son útiles en los métodos para aliviar al menos un síntoma de la colitis ulcerosa identificado primero a un individuo que tiene colitis ulcerosa dependiente de esteroides y administrando a continuación al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de fosfatidilcolina con el fin de aliviar al menos uno de los síntomas de la colitis ulcerosa. En algunas realizaciones, la administración de fosfatidilcolina a un individuo que tiene colitis ulcerosa dependiente de esteroides alivia la dependencia de los esteroides por medio de una reducción en la dosis de esteroides de al menos aproximadamente 5%, al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 15%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos

aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, o hasta 100%. Por consiguiente, en algunas realizaciones se logra la retirada completa de los esteroides con el tratamiento de la colitis ulcerosa dependiente de esteroides con fosfatidilcolina.

5 Con respecto a los individuos que no tienen la enfermedad dependiente de esteroides, la colitis ulcerosa refractaria a esteroides hace referencia a una colitis ulcerosa con síntomas que no logran responder al tratamiento con esteroides en aproximadamente 7 a aproximadamente 14 días. En el caso de los individuos que tienen colitis ulcerosa que se caracteriza como dependiente de esteroides, colitis ulcerosa refractaria a esteroides significa que la enfermedad ya no responde adecuadamente a la terapia con esteroides. Los individuos que padecen colitis ulcerosa dependiente de esteroides que se vuelve refractaria a esteroides ya no pueden volver a los esteroides para aliviar de manera adecuada los síntomas asociados con la enfermedad. Las realizaciones de la presente invención son útiles por lo tanto en los métodos para aliviar al menos un síntoma de la colitis ulcerosa en un individuo que padece colitis ulcerosa refractaria a esteroides y en los métodos para aliviar al menos un síntoma de la colitis ulcerosa refractaria a esteroides en un individuo que tiene colitis ulcerosa dependiente de esteroides que se ha convertido en colitis ulcerosa refractaria a esteroides. En una realización concreta, la presente invención es útil en los métodos para aliviar al menos un síntoma de la colitis ulcerosa identificando a un individuo que tiene colitis ulcerosa refractaria a esteroides y administrando a continuación al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de fosfatidilcolina con el fin de aliviar al menos un síntoma de la colitis ulcerosa. En otra realización concreta, se contemplan los métodos para aliviar al menos un síntoma de la colitis ulcerosa identificando primero a un individuo que tiene colitis ulcerosa dependiente de esteroides que se ha convertido en colitis ulcerosa refractaria a esteroides y administrando a continuación al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de fosfatidilcolina con el fin de aliviar al menos un síntoma de la colitis ulcerosa.

25 Cada uno de los métodos descritos en la presente memoria cuenta con la administración de fosfatidilcolina (PC) para lograr su beneficio terapéutico. La fosfatidilcolina (PC) es un fosfolípido que tiene la siguiente fórmula estructural esquemática:



30 donde R₁ es un ácido graso saturado o insaturado con 12-24 átomos de carbono, y R₂ es un ácido graso saturado o insaturado con 12-24 átomos de carbono.

Una fuente conveniente de fosfatidilcolina es la lecitina. En algunas realizaciones de la presente invención, el término "lecitina" se utiliza para referirse específicamente a fosfatidilcolina. En otras realizaciones, lecitina se refiere a una mezcla de lípidos que contiene fosfatidilcolina. La lecitina se puede encontrar, por ejemplo, en la soja, huevos, productos lácteos, y carnes. En cada una de las realizaciones de los métodos descritos en la presente memoria, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de fosfatidilcolina a los individuos refractarios a los esteroides o dependientes de esteroides identificados con el fin de lograr el beneficio terapéutico. En algunas realizaciones de la presente invención, una cantidad terapéuticamente eficaz oscila entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 8 g de fosfatidilcolina por día. Las dosis superiores a 8 g por día pueden resultar ventajosas en algunos casos. En otras realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz es de al menos aproximadamente 100 mg, al menos aproximadamente 250 mg, al menos aproximadamente 500 mg, al menos aproximadamente 750 mg, al menos aproximadamente 1 g, al menos aproximadamente 2 g, al menos aproximadamente 4 g, al menos aproximadamente 6 g o al menos aproximadamente 8 g fosfatidilcolina por día.

En cada uno de los métodos descritos en la presente memoria, la ruta de administración de la fosfatidilcolina es típicamente oral o rectal. En algunas realizaciones de administración rectal, la fosfatidilcolina es suministrada en forma de enema, supositorio o espuma. Las aplicaciones orales se pueden proporcionar en forma de formulaciones adecuadas, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, o gránulos contenidos en saquitos. En algunas realizaciones, la administración oral es una administración de liberación retardada en la que la liberación de fosfatidilcolina comienza después de que la formulación haya pasado los jugos pancreáticos que contienen fosfolipasa que entran en el duodeno descendente a través del conducto pancreático para garantizar que la fosfatidilcolina entre intacta en las porciones distales del intestino y el colon. En otra realización, la fosfatidilcolina es liberada a partir de la formulación oral después de su tránsito a través de aproximadamente los dos primeros tercios del intestino delgado. En semejante administración, la fosfatidilcolina típicamente empieza a ser liberada en la parte inferior del íleon.

5 En realizaciones especialmente preferidas de la presente invención, las formulaciones orales de fosfatidilcolina para su uso en los métodos descritos en la presente memoria son formulaciones que producen una liberación retardada dependiente del pH. Mediante el uso de tales formulaciones orales de liberación retardada dependiente del pH, la aplicación de la fosfatidilcolina se produce en las secciones del íleon inferior y el colon. Las formulaciones orales que producen semejante liberación retardada dependiente del pH se pueden fabricar de manera conveniente recubriendo núcleos de fosfatidilcolina con blindajes de una cubierta de película y/o matrices portadoras que son resistentes a los ácidos gástricos y liberan la fosfatidilcolina de una manera dependiente del pH en el íleon inferior o el colon. En realizaciones preferidas, se utilizan blindajes de una cubierta de película que contienen uno o más polímeros acrílicos para la liberación retardada dependiente del pH, tales como Eudragit. En realizaciones particularmente preferidas, se utilizan Eudragit L y/o Eudragit S para recubrir la fosfatidilcolina. En algunas de estas realizaciones preferidas, el recubrimiento comprende Eudragit S100. En otras, el recubrimiento comprende Eudragit L30 y/o Eudragit L30D.

15 Las formulaciones de liberación retardada dependientes del pH orales para su uso con los métodos descritos en la presente memoria se pueden fabricar en forma de comprimidos, gránulos, cápsulas, microesferas o comprimidos de microesferas. Tales formulaciones pueden contener adicionalmente los excipientes farmacéuticos habituales incluyendo, pero no limitados a, aglutinantes, diluyentes, sustancias portadoras, agentes de flujo y disgregantes. En tales realizaciones, la fosfatidilcolina está presente en cada dosis unitaria de la formulación en una cantidad que oscila entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 2 g. En una realización preferida, la dosis unitaria de la formulación comprende aproximadamente 500 mg de fosfatidilcolina.

25 En una realización preferida de la presente invención, se proporcionan saquitos u otros con que contienen gránulos de liberación retardada dependiente del pH que comprenden fosfatidilcolina recubierta con Eudragit. Los gránulos se administran a continuación a los individuos de acuerdo con los métodos descritos en la presente memoria. En otra realización preferida, la fosfatidilcolina se empaqueta en un volumen elevado en cápsulas de gelatina. Las cápsulas de gelatina se recubren a continuación con Eudragit u otro polímero acrílico para promover la liberación retardada. En otra realización preferida más, los gránulos o sedimentos de fosfatidilcolina se recubren con Eudragit u otro polímero acrílico para promover la liberación retardada dependiente del pH. Estos gránulos o semiesferas se empaquetan a continuación en cápsulas de gelatina recubiertas o no recubiertas. Se pueden utilizar formulaciones de Eudragit S y L (p. ej. Eudragit S100, Eudragit L100, Eudragit L30, y/o Eudragit L30D), solas o combinadas, para promover una liberación retardada a $\text{pH} \geq 6,4$, como el que está presente en el íleon terminal. El uso de formulaciones de Eudragit y sus mezclas (formulaciones de L, S y R) para la liberación retardada dependiente del pH es conocido en la técnica. Por ejemplo, se describen realizaciones que presentan formulaciones de fosfatidilcolina de liberación retardada dependiente del pH en la Patente de los Estados Unidos Núm. 6.677.319.

40 En algunos de los métodos descritos en la presente memoria, la fosfatidilcolina se administra a un individuo en una cantidad que oscila entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 8 g por día, aunque pueden resultar ventajosas en algunos casos dosis superiores. En una realización preferida, la cantidad administrada oscila entre aproximadamente 500 mg y aproximadamente 4 g por día. En una realización aún más preferida, la cantidad de fosfatidilcolina que se administra oscila entre aproximadamente 1 g y aproximadamente 2 g por día. En una realización especialmente preferida, la cantidad que se administra a un individuo es de aproximadamente 2 g por día.

45 En los métodos descritos en la presente memoria, las formulaciones de fosfatidilcolina se pueden administrar de una vez a varias veces al día. En una realización, las formulaciones se administran de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 veces por día, preferiblemente las formulaciones se administran de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 veces por día, más preferiblemente las formulaciones se administran de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 veces por día, incluso más preferiblemente las formulaciones se administran aproximadamente 50 4 veces por día.

De acuerdo con los métodos descritos en la presente memoria, las formulaciones de fosfatidilcolina se pueden administrar oralmente con o sin alimento. En una realización preferida, se administra una formulación oral de liberación retardada dependiente del pH cerca de la hora de la comida. En una realización, la formulación se puede administrar aproximadamente 3 horas antes de una comida, preferiblemente aproximadamente 2 horas antes de una comida, más preferiblemente aproximadamente 1 hora antes de una comida, e incluso más preferiblemente inmediatamente antes de la comida. En otra realización, la formulación se administra durante una comida. En otra realización más, la formulación se administra después de una comida. En tales realizaciones, la formulación se puede administrar aproximadamente 3 horas después de una comida, preferiblemente aproximadamente 2 horas después de una comida, más preferiblemente aproximadamente 1 hora después de una comida, e incluso más preferiblemente inmediatamente después de la comida.

Un método preferido para llevar a cabo la administración descrita anteriormente consiste en proporcionar al individuo aproximadamente 500 mg de fosfatidilcolina aproximadamente 4 veces por día. Sin embargo, se apreciará que la

cantidad de fosfatidilcolina proporcionada en cada dosis, el número de dosis por día y la cantidad diaria total de fosfatidilcolina administrada pueden variar basándose en la gravedad de los síntomas y el grado de alivio de los síntomas en respuesta al régimen de dosificación.

5 En algunas realizaciones de la presente invención, la duración del tratamiento varía basándose en la gravedad del progreso de los síntomas de la enfermedad en respuesta al tratamiento. De acuerdo con cada uno de los métodos descritos en la presente memoria, la administración de fosfatidilcolina puede ser continua durante al menos aproximadamente 1 semana, al menos aproximadamente 2 semanas, al menos aproximadamente 3 semanas, al menos aproximadamente 4 semanas, al menos aproximadamente 1 mes, al menos aproximadamente 2 meses, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 4 meses, al menos aproximadamente 5 meses, al menos aproximadamente 6 meses, al menos aproximadamente 7 meses, al menos aproximadamente 8 meses, al menos aproximadamente 9 meses, al menos aproximadamente 10 meses, al menos aproximadamente 11 meses, o al menos aproximadamente 12 meses. En otras realizaciones, la administración de fosfatidilcolina continúa según sea necesario para la vida del individuo.

15 La eficacia de los métodos descritos en la presente memoria se puede evaluar controlando a los individuos tratados empleando los índices para la evaluación de la gravedad de la colitis ulcerosa que son conocidos en la técnica. Estos índices incluyen, pero no se limitan a, el Índice de Actividad Clínica (CAI), el Índice de Actividad Endoscópica (EAI), el Índice Histológico (HI), el Índice de Actividad de Colitis Clínica Simple (SCCAI), la puntuación de Mayo y el Índice de Calidad de Vida (LQI o IBDQ-D). Un experto en la técnica apreciará que tales índices son diagnósticos comunes utilizados para evaluar el progreso y/o la eficacia del tratamiento de la colitis ulcerosa. No obstante, se apreciará, que también se puede utilizar otro diagnóstico disponible para evaluar la eficacia de los métodos descritos en la presente memoria.

25 En algunas realizaciones de los métodos descritos en la presente memoria, la administración de fosfatidilcolina a un individuo que tiene colitis ulcerosa dependiente de esteroides o refractaria a esteroides da como resultado una mejora del índice de actividad endoscópica (EAI) de al menos 5%, al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, o 100%.

35 En algunas realizaciones de los métodos descritos en la presente memoria, la administración de fosfatidilcolina a un individuo que tiene colitis ulcerosa dependiente de esteroides o refractaria a esteroides da como resultado una reducción del índice histológico de al menos 5%, al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, o 100%.

40 En algunas realizaciones de los métodos descritos en la presente memoria, la administración de fosfatidilcolina a un individuo que tiene colitis ulcerosa dependiente de esteroides o refractaria a esteroides da como resultado una mejora del índice de actividad clínica de al menos 5%, al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, o 100%.

45 En algunas realizaciones de los métodos descritos en la presente memoria, la administración de fosfatidilcolina a un individuo que tiene colitis ulcerosa dependiente de esteroides o refractaria a esteroides da como resultado una mejora del índice de calidad de vida de al menos 5%, al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, o 100%.

50 Habiendo descrito generalmente las realizaciones de la presente invención, se puede obtener un conocimiento adicional mediante la referencia a ciertos ejemplos específicos que se proporcionan en la presente memoria con fines meramente ilustrativos.

Ejemplo 1

55 Se llevó a cabo un estudio aleatorizado, doble ciego en el Hospital de la Universidad de Heidelberg. Se seleccionó un tamaño de la muestra de 60 pacientes de acuerdo con el procedimiento mostrado por Stremmel W, Merle U, Zahn A, Autshbach F, Hinz U, Ehehalt R., Retarded release phosphatidylcholine benefits patients with chronic active ulcerative colitis. *Gut*, 2005. 54, 966-71. Se solicitaron 144 pacientes para el estudio, 131 de los cuales tenían colitis ulcerosa confirmada y 84 un curso activo crónico. Sesenta pacientes cumplieron los criterios de inclusión de terapia con esteroides a largo plazo con una actividad inflamatoria continua a lo largo de al menos 4 meses (media 2,5 años, Tabla 1) y un índice de actividad clínica (CAI) y un índice de actividad endoscópica (EAI) ≥ 5 cada uno (curso refractario a esteroides). El protocolo de estudio fue aprobado por el comité ético de la institución de acuerdo con la declaración de Helsinki y registrado en ClinicalTrials.gov (Núm. NCT00259545). Todos los pacientes dieron su

consentimiento por escrito antes de su inclusión y pudieron retirarse del estudio en cualquier momento.

Tabla 1: Características de los pacientes al entrar en el estudio

Grupo de tratamiento	Grupo PC (n=30)	Grupo placebo (n=30)	Total (n=60)	Valor p
Sexo				1,00
Varón	18	17	35	
Mujer	12	13	25	
Edad (Media)	37,7 (SD 10,4)	35,4(SD 13,2)	36,6 (DT 11,9)	0,28
Extensión de la enfermedad				1,00
Pancolitis	14 (46,7%)	13 (43,3%)	27 (45,0%)	
Hasta la flexura derecha	2 (6,7%)	2 (6,7%)	4 (6,7%)	
Hasta la flexura izquierda	13 (43,3%)	12 (40,0%)	25 (41,7%)	
Hasta el SIGMA	1 (3,3%)	3 (10%)	4 (6,7%)	
Equivalente medio prednisona	18,8 mg (DT 12,3)	14,6 mg (DT 8,7)	16,7 mg (DT 10,8)	0,15
Duración de ingesta esteroide (años)	2,3 (DT 12,3)	2,2 (DT 2,0)	2,2 (DT 2,4)	0,67
Duración del transcurso activo (años)	3,1 (DT 3,5)	1,9 (DT 1,8)	2,5 (DT 2,8)	0,49
Duración de la enfermedad (años)	10,2 (DT 6,9)	6,9 (DT 5,9)	8,6 (DT 6,6)	0,06
Medicación concomitante	24	21		0,55
Preparaciones 5-ASA	21	19		
E. coli Nissle 1917	4	3		
CAI (media)	8,6 (DT 2,7)	7,0 (DT 1,7)	7,8 (DT 2,4)	0,04
EAI (media)	7,4 (DT 1,3)	7,1 (DT 1,5)	7,3 (DT 1,4)	0,45
Índice histológico (media)	2,7 (DT 0,9)	3,1 (DT 0,9)	2,9 (DT 0,9)	0,13
IBDQ-D (media)	110,7 (DT 27,4)	124,3 (DT 26,2)	117,5 (DT 27,4)	0,05

- 5 Se llevó a cabo una evaluación clínica con colonoscopia y biopsias seriadas después de una fase de escrutinio de al menos diez días y después del período de estudio de 12 semanas. La medicación básica al comienzo del estudio de 5-aminosalicilatos y/o E. coli Nissle en 75% de los pacientes se continuó durante el estudio y los cambios en la medicación básica fueron rotundamente desaconsejados. Cincuenta y tres pacientes no tomaron inmunosupresores; dieciocho debido a la carencia de eficacia (30,0%), doce tuvieron eventos adversos por azatioprina/6-mercaptopurina (20,0%) y veintitrés rehusaron estos fármacos debido a las posibles complicaciones (38,0%).
- 10 Siete pacientes con azatioprina/6-mercaptopurina habían estado con la medicación durante al menos seis meses y tuvieron que mantenerse con la misma dosificación durante el estudio. Los pacientes con ciclosporina, tacrolimus o metotrexato se excluyeron del estudio. Las aplicaciones rectales no fueron aceptadas durante el estudio para evitar la interferencia con los índices endoscópicos e histológicos. Se pidió a los pacientes que rellenaran una página de registro al día que incluyera el número de movimientos intestinales, cantidad de sangre en las heces, bienestar, dolor abdominal, manifestaciones extraintestinales, fiebre y medicación real.
- 15

Después de recibir la medicación del estudio durante dos semanas, todos los pacientes fueron instruidos para reducir su dosificación de esteroides si era posible. Se llevaron a cabo entrevistas telefónicas semanales con cada

20 paciente. Dependiendo de la dosis de partida, los esteroides se redujeron semanalmente mediante etapas de reducción de 10 mg de equivalentes de prednisona. Cuando se alcanzó una dosificación de 10 mg, los esteroides se redujeron en etapas semanales hasta 7,5, 5,0, 2,5 y 0 mg. Si los síntomas se deterioraban en un 25% (con respecto a la frecuencia de las deposiciones, los índices de sangre en las heces, el dolor abdominal y el bienestar general) se detenía la reducción de esteroides o en caso de episodios de inflamación aguda se iniciaba una terapia de rescate

25 con 50 mg de prednisona durante tres días, seguido de la siguiente dosis de esteroides más alta del régimen de reducción. Cada cambio en la dosificación de esteroides fue decidido por un panel de tres especialistas.

La medicación del estudio fue preparada por Allphamed-NextPharma, Gottingen de la manera detallada por Stremmel W, Merle U, Zahn A, Autshbach F, Hinz U, Eehalt R., Retarded release phosphatidylcholine benefits patients with chronic active ulcerative colitis. Gut, 2005. 54, 966-71. Ambas medicaciones del estudio (Eudragit S100 encapsulado PC y celulosa como placebo) fueron fabricadas en forma de preparaciones granuladas no distinguibles y empaquetadas en cajas numeradas utilizando bloques permutados al azar de seis pacientes. La lista de aleatorización fue entregada a un control del estudio independiente (KKS Heidelberg) que enviaron la lista al estadístico después del cierre de la base de datos. La medicación del estudio se administró oralmente QTD (0,5 g de PC o placebo por dosis) después de las comidas, dando como resultado 2 g de PC o celulosa por día. Se consideró que los 2 g de celulosa diarios en el grupo de placebo no eran relevantes ya que el alimento normal contiene una dosis mucho mayor con aproximadamente 16 g (DT 7) de celulosa por día. Se controló el cumplimiento por medio de entrevistas telefónicas, devolución de las cajas de medicación vacías y páginas de registro diarias.

La eficacia fue determinada por medio de CAI y EAI así como por el índice de calidad de vida (IBDQ-D). La histología de biopsias rectales de 10 y 20 cm ab año fue evaluada por un patólogo independiente ciego para la información clínica utilizando una escala modificada de los parámetros del índice de Truelove y Richards como exponen Stremmel W, Merle U, Zahn A, Autshbach F, Hinz U, Eehalt R., Retarded release phosphatidylcholine benefits patients with chronic active ulcerative colitis. Gut, 2005. 54, 966-71.

El criterio de valoración primario se definió como la retirada de esteroides al final del estudio combinada con la consecución complementaria de un estado clínicamente inactivo ($CAI \leq 3$) o una reducción $\geq 50\%$ CAI en comparación con el valor inicial (respuesta completa).

Los criterios de valoración secundarios incluyeron: [1] respuesta parcial definida como una retirada completa de esteroides y una mejora de $CAI \leq 50\%$, pero sin deterioro de $CAI \geq 20\%$; [2] Mejora de los índices CAI, EAI, histológico y de calidad de vida con independencia de la retirada de esteroides. El número de pacientes que respondió se comparó entre ambos grupos de tratamiento. Para las categorías CAI y EAI, los pacientes se dividieron entre los que alcanzaron un estado clínicamente inactivo (índice ≤ 3) y los que alcanzaron una mejora $\geq E 50\%$. Para los índices histológico e IBDQ-D, una mejora de la puntuación $\geq 25\%$ se tomó como un valor discriminado. Adicionalmente, los índices CAI, EAI, histológico e IBDQ-D se evaluaron calculando los cambios absolutos y relativos del valor inicial con respecto al final del estudio.

Todos los efectos adversos se registraron en un protocolo. Se determinaron el recuento de glóbulos blancos, hemoglobina, plaquetas, proteína C reactiva, creatinina, urea, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, gamma glutamil transferasa y bilirrubina total el comienzo y al final del estudio como parámetros de seguridad del laboratorio. Puesto que no hubo diferencias relevantes entre estos parámetros de seguridad observados entre el placebo y la PC durante el estudio y, los datos detallados no se proporcionan aquí.

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando el programa SAS (Release 9.1.3, SAS Institute, Inc., Cary, NC). Los análisis se llevaron a cabo en un enfoque por intención de tratar (ITT). De este modo, todos los pacientes tratados y que tenían al menos un parámetro de eficacia posterior al valor inicial se incluyeron en el análisis de eficacia. Se llevó a cabo un análisis por protocolo adicional que confirmó los análisis ITT. Los datos fueron equivalentes y por lo tanto no se proporcionan aquí.

Las comparaciones de las variables primarias y secundarias entre los dos grupos de tratamiento así como la compatibilidad de los grupos de tratamiento al comienzo del estudio para los datos categóricos se llevaron a cabo utilizando el test exacto de Fisher. Se llevaron a cabo pruebas U de Mann-Whitney para detectar las diferencias entre la PC y el placebo para las variables continuas el comienzo del estudio así como los cambios absolutos y relativos desde el valor inicial hasta el final del estudio. Además, se investigaron los cambios absolutos y relativos desde el valor inicial al final del estudio en ambos grupos de tratamiento utilizando la prueba de rangos con signo de Wilcoxon. Las variables continuas se expresaron como valores medios con desviación típica (DT). La distribución de los cambios absolutos en CAI, EAI, puntuación histológica y LQI desde el valor inicial hasta el final del estudio se presentó por medio de diagramas de caja y bigotes (Figuras 1A-D).

Los datos demográficos en el grupo con PC y placebo fueron comparables con una tendencia a una actividad mayor de la enfermedad en el grupo con PC (Tabla 1). Esta tendencia, sin embargo, no interfirió en la consecución de variables primarias o secundarias como se demuestra por el análisis de criterios de valoración dicotómicos (Tablas 2 y 3).

Tabla 2: Tasa de respuesta de variables de criterios de valoración primarios

Grupo-Tratamiento	Grupo PC	Grupo placebo	Valor p
Respuesta completa			
Retirada de esteroides y baja actividad clínica (CAI≤3)	12	3	0,02
Retirada de esteroides y ≥ 50% de reducción de CAI (con CAI<3)	3	0	
Total	15	3	0,02
Respuesta parcial			
Retirada de esteroides y < 50% de reducción de CAI	9	0	<0,001
Sin respuesta			
≥50% reducción esteroides	1	2	
, 50% reducción esteroides	5	25	
Total	6	27	<0,001

Tabla 3: Tasas de respuesta de las variables de criterios de valoración secundarios

	Grupo PC (n = 30)	Placebo (n = 30)	Valor P
CAI ≤ 3 al final del estudio			0,03
Logrado	14	5	
No logrado	16	25	
Δ CAI (≥ 50%)			0,03
Logrado	17	5	
No logrado	13	25	
EAI ≤ 3 al final del estudio			<0,001
Logrado	18	1	
No logrado	12	29	
Δ EAI (≥ 50%)			<0,001
Logrado	21	1	
No logrado	9	29	
A puntuación histológica (≥ 25%)			0,29
Logrado	15	10	
No logrado	15	20	
Δ IBDQ-D (≥ 25%)			0,001
Logrado	19	6	
No logrado	11	24	
Nota: Dos abandonos en el grupo PC con datos que faltan se trataron como 'no logrado'			

5 La retirada de esteroides y la consecución concomitante de un estado clínicamente inactivo (CAI ≤ 3) se registraron en 12 de los pacientes (40%) en el grupo con PC, mientras solamente se registraron en tres pacientes (10%) con placebo (p=0,02). Adicionalmente, tres pacientes del grupo con PC se deshabituaron completamente de los esteroides y mejoraron con CAI en ≥50%. De este modo, el criterio de valoración primario de la retirada de esteroides y un CAI ≤ 3 o una mejora de CAI ≥ 50% (respuesta completa) se logró en 50% de los pacientes del grupo con PC y en 10% de los pacientes del grupo con placebo (p=0,002) (Tabla 2). Huno nueve pacientes más (30%) con PC (pero ninguno con placebo) que se deshabituaron de los esteroides pero cuyo CAI ni mejoró ≥ 50% ni

10

5 se deterioró $\geq 20\%$ (respuesta parcial) ($p \leq 0,001$). Entre los 15 respondedores completos del grupo con PC, 13 mostraron una mejora $\geq 50\%$ de su EAI (EAI ≥ 3 en 12 pacientes) y de esos 12 con una actividad endoscópica baja, siete también lograron una mejora $\geq 25\%$ del índice histológico. Se registraron seis no respondedores en el grupo con PC, mientras en el grupo con placebo se informó de 27 no respondedores ($p \leq 0,001$). Esto incluye dos pacientes sin mediciones del estudio finales en el grupo con PC y un fallo de escrutinio con el placebo (ITT).

10 Se seleccionaron dos valores de corte: [1] el valor umbral absoluto de CAI ≤ 3 que define la enfermedad inactiva (16) y [2] la mejora relativa en CAI $\geq 50\%$ (Tabla 3). La enfermedad inactiva se observó en 14 pacientes tratados con PC (46,7%) en comparación con 5 pacientes (16,7%) en el control con placebo ($p = 0,03$). La mejora en CAI $\geq 50\%$ se registró en 17 pacientes con PC (56,7%), pero solamente en 5 (16,7%) de pacientes con placebo ($p = 0,003$). Con respecto a la magnitud del cambio, el CAI medio en el grupo con PC disminuyó de 8,6 [SD 2,7] a 4,1 [SD 3,7] ($p \leq 0,001$) frente a una caída de 7,0 [DT 1,7] a 6,4 [DT 5,0] en el grupo con placebo ($p = 0,08$) (Figura 1A). Esto corresponde a una mejora relativa del 52,0% con PC en comparación con el 8,6% con placebo ($p \leq 0,001$).

15 Paralelamente al CAI hubo una mejora $\geq 50\%$ del EAI en 21 pacientes del grupo con PC (18 con un EAI ≤ 3) en comparación con un paciente del grupo con placebo ($p \leq 0,001$) (Tabla 3). La reducción media en la puntuación del índice disminuyó de 7,4 [DT 1,3] a 3,7 [DT 1,9] ($p \leq 0,001$) en los pacientes con PC pero permaneció casi inalterada en los pacientes con placebo (7,1 [DT 1,5] a 7,2 [DT 1,7] ($p = 0,15$)) (Figura 1B). Esto corresponde a una mejora relativa de 50,6% con PC en comparación con un deterioro de 2,5% con placebo ($p \leq 0,001$).

20 Se observó una reducción $\geq 25\%$ del índice histológico en 15 pacientes (50,0%) en el grupo con PC en comparación con 10 (33%) en el grupo con placebo ($p = 0,29$) (Tabla 3). El valor medio del índice cayó en los pacientes con PC de 2,7 [DT 0,9] a 2,2 [DT 1,1] ($p = 0,004$) mientras los pacientes con placebo mantuvieron una puntuación histológica media casi inalterada de 3,1 [DT 0,9] y 2,9 [DT 1,1] ($p = 0,33$) (Figura 1 C). Esto corresponde a una mejora relativa de 18,6% con PC en comparación con 0,7% con placebo ($p = 0,04$).

30 Todos los parámetros de calidad de vida subjetivos, incluyendo los síntomas intestinales, los síntomas generalizados, y las funciones emocionales y sociales fueron registradas por el IBDQ-D empleado. Se logró una mejora de la puntuación de $\geq 25\%$ del criterio de corte en 19 pacientes (63%) en el grupo con PC y seis (20%) en el grupo con placebo ($p = 0,001$). La puntuación media se incrementó de 110,7 [DT 27,4] a 158,3 [DT 37,3] ($p < 0,001$) con PC y de 124,3 [DT 26,2] a 136,7 [DT 35,6] ($p = 0,09$) con placebo (Figura 1D). Esto corresponde a una mejora relativa de 49,5% con PC en comparación con 12,6% con placebo ($p \leq 0,001$).

35 Dos pacientes del grupo con PC se retiraron del estudio, uno debido a un episodio inflamatorio agudo y otro debido a una disconformidad (negativa al examen final). En el grupo con placebo, un paciente se retiró del estudio debido al deterioro clínico. Un paciente con placebo se consideró un fallo en la selección, ya que el tratamiento con metotrexato se inició en la fase de escrutinio.

40 Durante el estudio, la mayor parte de los eventos adversos fueron distensiones abdominales, que se observaron en 11 pacientes con PC y en 6 con placebo ($p = 0,30$), (Tabla 4). Un paciente del grupo con PC sufrió una hernia de un disco vertebral que no se consideró relacionada con el estudio. Los otros eventos adversos registrados se distribuyeron al azar entre ambos grupos de tratamiento ($p = 0,86$).

Tabla 4: Eventos adversos en los grupos con PC y Placebo

Evento adverso	PC.	I°	II°	III°	Placebo	I°	II°	III°	Valor de p
Incontinencia anal					1	1			
Distensión abdominal	11	11			6	5	1		0,30
Diarrea	1		1		1		1		
Alopecia difusa	1	1			1		1		
Disminución del apetito	1	1							1,00
Disfagia					1	1			
Edema	1	1							1,00
Fatiga/lasitud	1	1			1	1			
Gastroenteritis					1	1			
Dolor de cabeza	2	2							0,49
Hernia de disco vertebral	1			1					1,00

ES 2 452 351 T3

Evento adverso	PC.	I°	II°	III°	Placebo	I°	II°	III°	Valor de p
Sofocos	2	2			1	1			1,00
Hiperhidrosis	3	3			2	2			1,00
Aumento del apetito	2	2			1	1			1,00
Ictericia	1	1			1	1			
Deposiciones mucosas					2	2			
Calambres musculares	1	1							
Nauseas	1	1			2	2			
Parestesia					1	1			
Erupción	1	1			2	1	1		
Exacerbación grave de la colitis	1			1	1			1	
Trastornos del sueño	1	1							1,00
Vértigo	1	1			1	1			
Pérdida de peso	1	1			1	1			
Xerodermia	1		1		3	3			
Xerostomia					2	2			
Total	34	30	2	2	31	26	4	1	0,86

Los métodos y las composiciones descritos en la presente memoria son representativos en la actualidad de las realizaciones preferidas y son ilustrativos.

5

REIVINDICACIONES

1. Fosfatidilcolina para su uso en un método para aliviar al menos un síntoma de la colitis ulcerosa, comprendiendo dicho método:
- 5 identificar a un individuo que tiene colitis ulcerosa dependiente de esteroides; y
 administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de fosfatidilcolina, aliviando de ese modo al menos un síntoma de dicha colitis ulcerosa.
- 10 2. Fosfatidilcolina para su uso en el método de la reivindicación 1, en donde dicha fosfatidilcolina se administra en una formulación oral de liberación retardada, en donde, preferiblemente, la liberación retardada es dependiente del pH, en donde, preferiblemente, la formulación de liberación retardada dependiente del pH comprende una sustancia resistente a los ácidos gástricos, en donde la sustancia resistente a los ácidos grasos se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en blindajes de una cubierta de película y matrices portadoras, o en donde la sustancia resistente a los ácidos gástricos comprende preferiblemente polímeros acrílicos, en donde dicho polímero acrílico es preferiblemente Eudragit, más preferiblemente Eudragit S100, o en donde dicho polímero acrílico es Eudragit L30, en donde, preferiblemente, la formulación oral de liberación retardada dependiente del pH comprende aproximadamente 500 mg de fosfatidilcolina.
- 15
- 20 3. Fosfatidilcolina para su uso en el método de la reivindicación 1, en donde dicha cantidad terapéuticamente eficaz de fosfatidilcolina oscila entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 8 g por día, o en donde dicha cantidad terapéuticamente eficaz de fosfatidilcolina oscila entre aproximadamente 500 mg y aproximadamente 4 g por día, o en donde dicha cantidad terapéuticamente eficaz de fosfatidilcolina es de aproximadamente 2 g por día.
- 25 4. Fosfatidilcolina para su uso en el método de la reivindicación 1, en donde dicha fosfatidilcolina se administra cerca de la hora de la comida, o en donde dicha fosfatidilcolina se administra de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 veces por día, o en donde dicha fosfatidilcolina se administra aproximadamente 4 veces por día, o en donde la fosfatidilcolina se administra durante al menos 1 semana, o en donde la fosfatidilcolina se administra durante al menos 2 semanas, o en donde la fosfatidilcolina se administra a lo largo de toda la vida del individuo.
- 30 5. Fosfatidilcolina para su uso en el método de la reivindicación 1, en donde la administración da como resultado una mejora de la puntuación del índice de calidad de vida de al menos 25%, o en donde la administración da como resultado una reducción del índice histológico de al menos 25%, o en donde la administración da como resultado una mejora del índice de actividad endoscópica de al menos 50%, o en donde la administración da como resultado una mejora del índice de actividad clínica de al menos 50%, o en donde la administración da como resultado el cese de la colitis ulcerosa clínicamente activa.
- 35 6. Fosfatidilcolina para su uso en el método de la reivindicación 1, en donde dicha dependencia de los esteroides se alivia por una reducción de al menos aproximadamente 30% de la dosis de esteroides administrada a dicho individuo como tratamiento para la colitis ulcerosa, o en donde dicha reducción de la dosis es de al menos aproximadamente 50%, o en donde dicha reducción de la dosis es de al menos aproximadamente 75%, o en donde dicha reducción de la dosis es del 100%.
- 40 7. Fosfatidilcolina para su uso en un método para aliviar al menos un síntoma de la colitis ulcerosa, comprendiendo dicho método:
- 45 identificar a un individuo que tiene colitis ulcerosa dependiente de esteroides que se ha convertido en colitis ulcerosa refractaria a esteroides; y
 administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de fosfatidilcolina, aliviando de ese modo al menos un síntoma de dicha colitis ulcerosa.
- 50 8. Fosfatidilcolina para su uso en el método de la reivindicación 7, en donde dicha fosfatidilcolina se administra en una formulación oral de liberación retardada, en donde, preferiblemente, la liberación retardada es dependiente del pH, en donde, preferiblemente, la formulación de liberación retardada dependiente del pH comprende una sustancia resistente a los ácidos gástricos, en donde la sustancia resistente a los ácidos gástricos se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en blindajes de una cubierta de película y matrices portadoras, o en donde la sustancia resistente a los ácidos gástricos comprende preferiblemente polímeros acrílicos, en donde dicho polímero acrílico es preferiblemente Eudragit, más preferiblemente Eudragit S 100 o Eudragit L30, en donde, preferiblemente, la formulación oral de liberación retardada dependiente del pH comprende aproximadamente 500 mg de fosfatidilcolina.
- 55 9. Fosfatidilcolina para su uso en el método de la reivindicación 7, en donde dicha cantidad terapéuticamente eficaz de fosfatidilcolina oscila entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 8 g por día, o en donde dicha cantidad terapéuticamente eficaz de fosfatidilcolina oscila entre aproximadamente 500 mg y aproximadamente 4 g por día, o
- 60

en donde dicha cantidad terapéuticamente eficaz de fosfatidilcolina es de aproximadamente 2 g por día.

5 10. Fosfatidilcolina para su uso en el método de la reivindicación 7, en donde dicha fosfatidilcolina se administra cerca de la hora de la comida, o en donde dicha fosfatidilcolina se administra de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 veces por día, o en donde dicha fosfatidilcolina se administra aproximadamente 4 veces por día, o en donde la fosfatidilcolina se administra durante al menos 1 semana, o en donde la fosfatidilcolina se administra durante al menos 2 semanas, o en donde la fosfatidilcolina se administra a lo largo de toda la vida del individuo.

10 11. Fosfatidilcolina para su uso en el método de la reivindicación 7, en donde la administración da como resultado una mejora de la puntuación del índice de calidad de vida de al menos 25%, o en donde la administración da como resultado una reducción del índice histológico de al menos 25%, o en donde la administración da como resultado una mejora del índice de actividad endoscópica de al menos 50%, o en donde la administración da como resultado una mejora del índice de actividad clínica de al menos 50%, o en donde la administración da como resultado el cese de la colitis ulcerosa clínicamente activa.

15 12. Fosfatidilcolina para su uso en un método para aliviar al menos un síntoma de la colitis ulcerosa que comprende:
identificar a un individuo que tiene colitis ulcerosa refractaria a esteroides; y
20 administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de fosfatidilcolina, aliviando de ese modo al menos un síntoma de dicha colitis ulcerosa.

25 13. Fosfatidilcolina para su uso en el método de la reivindicación 12, en donde dicha fosfatidilcolina se administra en una formulación oral de liberación retardada, en donde, preferiblemente, la liberación retardada es dependiente del pH, en donde, preferiblemente, la formulación de liberación retardada dependiente del pH comprende una sustancia resistente a los ácidos gástricos, en donde la sustancia resistente a los ácidos gástricos se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en blindajes de una cubierta de película y matrices portadoras, o en donde la sustancia resistente a los ácidos gástricos comprende preferiblemente polímeros acrílicos, en donde dicho polímero acrílico es preferiblemente Eudragit, más preferiblemente Eudragit S 100 o Eudragit L30, en donde, preferiblemente, la formulación oral de liberación retardada dependiente del pH comprende aproximadamente 500 mg de fosfatidilcolina.

30 14. Fosfatidilcolina para su uso en el método de la reivindicación 12, en donde dicha cantidad terapéuticamente eficaz de fosfatidilcolina oscila entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 8 g por día, o en donde dicha cantidad terapéuticamente eficaz de fosfatidilcolina oscila entre aproximadamente 500 mg y aproximadamente 4 g por día, o en donde dicha cantidad terapéuticamente eficaz de fosfatidilcolina es de aproximadamente 2 g por día.

35 15. Fosfatidilcolina para su uso en el método de la reivindicación 12, en donde dicha fosfatidilcolina se administra cerca de la hora de la comida, o en donde dicha fosfatidilcolina se administra de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 veces por día, o en donde dicha fosfatidilcolina se administra aproximadamente 4 veces por día, o en donde la fosfatidilcolina se administra durante al menos 1 semana, o en donde la fosfatidilcolina se administra durante al menos 2 semanas, o en donde la fosfatidilcolina se administra a lo largo de toda la vida del individuo.

40 16. Fosfatidilcolina para su uso en el método de la reivindicación 12, en donde la administración da como resultado una mejora de la puntuación del índice de calidad de vida de al menos 25%, o en donde la administración da como resultado una reducción del índice histológico de al menos 25%, o en donde la administración da como resultado una mejora del índice de actividad endoscópica de al menos 50%, o en donde la administración da como resultado una mejora del índice de actividad clínica de al menos 50%, o en donde la administración da como resultado el cese de la colitis ulcerosa clínicamente activa.

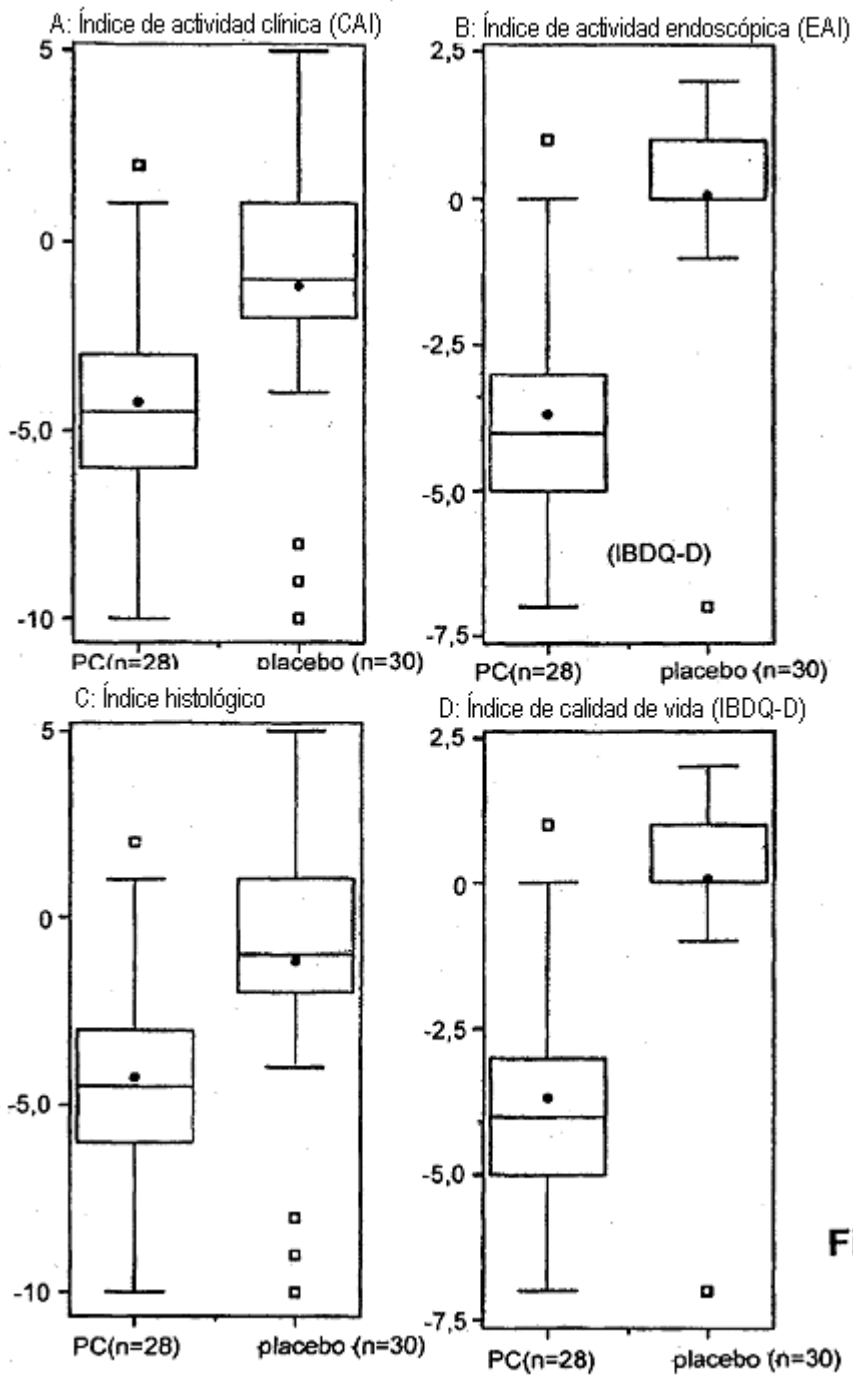


Fig.