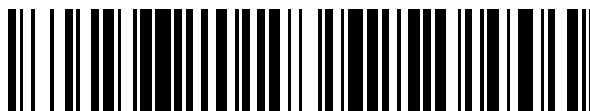


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 521 674**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/7004** (2006.01)

**A61P 3/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2009** **E 09792556 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.07.2014** **EP 2349280**

54 Título: **Métodos de tratamiento de hiperuricemia y estados patológicos asociados**

30 Prioridad:

**15.09.2008 US 97023 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.11.2014**

73 Titular/es:

**TRANSITION THERAPEUTICS IRELAND LIMITED  
(100.0%)  
Arthur Cox Building, Earlsfort Centre, Earlsfort  
Terrace  
Dublin 2, IE**

72 Inventor/es:

**CEDARBAUM, JESSE**

74 Agente/Representante:

**PONTI SALES, Adelaida**

ES 2 521 674 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Métodos de tratamiento de hiperuricemia y estados patológicos asociados

- 5 **[0001]** El ácido úrico (7,9-dihidro-1H-purina-2,6,8(3H)-triona; UA) se ha implicado como un factor de riesgo para varias enfermedades o estados patológicos. Kutzin, M.K. et al., JPET Vol. 324, N°1, 1-7 (2008) (doi: 10.1124/jpet.107.129031).
- 10 **[0002]** Los niveles anormalmente altos de UA (es decir, niveles hiperuricémicos) en la sangre contribuyen a un conjunto de estados patológicos, por ejemplo, gota, enfermedad renal (Johnson, R.J., et al., Hypertension. 2003 Junio; 41 (6): 1183-1190), ateroscleropatía (Hayden, MR, Nutr Metab (Lond). 19 de octubre de 2004; 1 (1):10), enfermedades cardiovasculares (Hayden 2004; Alderman, M., Curr Med Res Opin. 2004 Marzo; 20 (3): 369-79), síndrome metabólico (Hayden, 2004; Lin, JD, Metabolismo, 2007 Junio; 56 (6): 751-6), litiasis de urato (Shekarriz B. et al, J Urol, 2002 Octubre; 168 (4 Pt 1): 1307-1314) e hipertensión (Johnson 2003). Aunque el estado de la técnica no establece completamente si la hiperuricemia es una causa o un efecto de algunas de estos estados patológicos
- 15 mencionados anteriormente, existe la opinión montada y pruebas de que la UA es un factor de riesgo en estas enfermedades, en lugar de la presencia de la AU como marcador biológico (es decir, indicador) como consecuencia del estado patológico.
- 20 **[0003]** Una serie de estudios demuestran una relación entre la hiperuricemia y la gota (véase, por ejemplo, Lin, KC et al, J. Rheumatol, 2000; 27: 1501-1505; Choi, HK et al, Ann Intern Med. 2005; 143: 499-516), una artritis inflamatoria que resulta de la cristalización de UA dentro de las articulaciones (Choi et al, 2005). Además, los estudios indican una asociación positiva directa entre los niveles de urato en suero y un riesgo futuro para la gota. Específicamente, a medida que aumenta la concentración de urato, aumenta el riesgo de formación de cristales,
- 25 aumentando la susceptibilidad de un paciente para el desarrollo de la gota (Lin et al., 2000).
- [0004]** En general se acepta que la gota y la litiasis de urato están vinculados a la hiperuricemia, entre otros factores de riesgo. Algunos estudios han relacionado la gota primaria y la litiasis de urato. (Pak, C.Y. et al, Kidney Int, 2001 Agosto, 60 (2): 757-61).
- 30 **[0005]** La hiperuricemia, para los hombres, puede ser una concentración de UA mayor de 386  $\mu\text{M}$  (que es micromoles por litro o micromolar) en suero en un estudio (Klemp P. et al, Ann Rheum Dis 56:.. 22- 26 (1997)) y mayor de 420  $\mu\text{M}$  en un estudio separado (Johnson, R.J et al, Hypertension 41: 1183-1190 (2003)). Para las mujeres, la mayoría de los estudios definen hiperuricemia como una concentración mayor de aproximadamente 360  $\mu\text{M}$  (Klemp 1997 y Johnson 2003). El rango normal de concentraciones de UA se encuentra en algún punto entre
- 35 aproximadamente 120  $\mu\text{M}$  y aproximadamente 380  $\mu\text{M}$ , variando ligeramente en función del sexo (Kutzin 2008). En algunos casos la concentración de ácido úrico en sangre o suero se expresa en miligramos por decilitro (mg/dl); para convertir un valor de ácido úrico de micromoles por litro a mg/dl, se divide el valor por 59,48.
- 40 **[0006]** Después de la modificación de la dieta, la ingesta de alcohol, y los niveles de ejercicio para las personas afectadas, los tratamientos actualmente preferidos para la hiperuricemia incluyen dos tipos de fármacos: inhibidores de la xantina oxidasa y fármacos uricosúricos. Por ejemplo, éstos son actualmente los tratamientos de elección para la gota. Los inhibidores de la xantina oxidasa, tal como el alopurinol, inhiben la producción de la UA mediante el bloqueo de las dos últimas etapas de la síntesis de urato. Como resultado, hay un aumento en el grupo de
- 45 precursores de urato, xantina e hipoxantina. Los inhibidores de la xantina oxidasa se utilizan principalmente en pacientes que tienen un aumento de la producción de urato en comparación con lo normal.
- [0007]** Alternativamente, si las concentraciones elevadas de UA son secundarias a la baja tasa de depuración de urato, se utilizan fármacos uricosúricos, como probenecid, sulfipirazona y benzpromarona, para reducir la concentración sérica de UA a través de la inhibición de un transportador renal que reabsorbe UA de los túbulos lo
- 50 cual da lugar a un aumento de la excreción de UA (Emmerson, 1996; Choi et al, 2005). Sin embargo, el tratamiento de la gota con fármacos uricosúricos puede conducir a la litiasis renal por ácido úrico (cálculos renales). Otro tratamiento más antiguo y menos utilizado para la gota es la administración de colchicina. Se han descrito efectos secundarios para los tratamientos existentes, y todavía hay una necesidad no satisfecha de tratamientos seguros y
- 55 eficaces para la hiperuricemia y de las enfermedades asociadas con la hiperuricemia.
- [0008]** Se ha encontrado que el escilo-inositol reduce los niveles de ácido úrico en los pacientes, y se ha encontrado que el escilo-inositol reduce la cantidad de ácido úrico en la sangre de una manera dependiente de la dosis. Por lo tanto, el escilo-inositol puede ser útil en la reducción de los niveles de ácido úrico en los tejidos u órganos, sangre,
- 60 suero, orina, o combinaciones de los mismos y puede tener utilidad en el tratamiento de afecciones asociadas con niveles aberrantes de ácido úrico, tales como afecciones caracterizadas por niveles elevados de ácido úrico. Las afecciones asociadas con niveles aberrantes de ácido úrico pueden implicar la sobreproducción de ácido úrico, una baja excreción de ácido úrico, lisis de tumor, un trastorno de la sangre, o una combinación de los mismos.
- 65 **[0009]** El escilo-inositol tiene utilidad en la reducción de niveles anormalmente altos de ácido úrico en la sangre (hiperuricemia) y tiene utilidad en el tratamiento de enfermedades asociadas con la hiperuricemia o que tienen

hiperuricemia como factor de riesgo, o en enfermedades, que se ven exacerbadas por la presencia de hiperuricemia. Dichas enfermedades incluyen, pero sin limitación, gota, ateroscleropatía, arterioloscleropatía, enfermedad renal, enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico, litiasis de urato, e hipertensión.

5 **[0010]** La presente descripción se refiere a un método para disminuir los niveles de ácido úrico en un paciente con necesidad del mismo en uno o más tejidos u órganos, sangre, suero, orina, o combinaciones de los mismos, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de escilo-inositol para disminuir el nivel de ácido úrico en el paciente en comparación con el nivel de ácido úrico del paciente antes de la administración.

10 **[0011]** WO2006/0534428 da a conocer composiciones, métodos y usos que comprenden un compuesto de escilo-inositol en el tratamiento de un trastorno y/o enfermedad que incluye un trastorno en el pliegue y/o agregación de proteínas y/o formación, deposición, acumulación o persistencia de amiloides. WO98/57620 da a conocer una composición para modular una respuesta inmune en mamíferos, que comprende un agente terapéutico, tal como un estereoisómero de inositol, derivados, sales y mezclas de los mismos, y opcional un portador.

15 **[0012]** La presente descripción también se refiere al tratamiento de un paciente que sufre de una afección asociada con niveles aberrantes de ácido úrico mediante la administración al paciente una cantidad eficaz de escilo-inositol para disminuir el nivel de ácido úrico en el paciente en comparación con el nivel de ácido úrico del paciente antes de la administración. En al menos una realización, la afección se selecciona entre gota; un ataque de gota recurrente; tofo gotoso; artritis gotosa; nefropatía gotosa; eclampsia; ateroscleropatía; arterioloscleropatía; síndrome metabólico; enfermedades que implican la formación y la destrucción acelerada de células de la sangre; hiperuricemia; hiperuricemia crónica de la policitemia vera, de metaplasia mieloide, o de discrasia sanguínea; hipertensión; enfermedad cardiovascular; enfermedad coronaria; síndrome de Lesch-Nyhan o Kelley-Seegmiller siempre que estén presentes los síntomas renales y/o similares a la gota; enfermedad renal; cálculos renales; insuficiencia renal; insuficiencia renal aguda; inflamación de las articulaciones; artritis; urolitiasis; litiasis de urato; plumbismo; hiperparatiroidismo; psoriasis; y sarcoidosis.

25 **[0013]** La presente descripción se refiere además al tratamiento de una afección asociada con niveles aberrantes de ácido úrico en un individuo con un mayor riesgo de desarrollar la afección que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de escilo-inositol.

30 **[0014]** La presente descripción se refiere a la reducción de los niveles de ácido úrico en suero en un individuo con necesidad de la misma mediante la administración de una cantidad de escilo-inositol que reduce el nivel de ácido úrico en suero. En otra realización de la presente descripción, el individuo a tratar tiene niveles de ácido úrico en suero antes del tratamiento igual o mayor de 7 mg/dl (420  $\mu\text{mol/l}$ ). Al menos una afección tratada usando un método de la presente descripción es la gota o cualquier afección causada por niveles altos de ácido úrico en las articulaciones o riñones o un nivel de ácido úrico en suero sobre 9 mg/dl (530  $\mu\text{mol/l}$ ).

35 **[0015]** En otra realización, la presente descripción se refiere a la reducción de la formación de tofos/tofo en un individuo que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de escilo-inositol.

40 **[0016]** La presente descripción se refiere al tratamiento de la hiperuricemia en un paciente en necesidad de la misma mediante la administración al paciente una cantidad eficaz de escilo-inositol para disminuir el nivel de ácido úrico en el paciente en comparación con el nivel de ácido úrico del paciente antes de la administración.

45 **[0017]** En otra realización de la presente descripción, la cantidad de escilo-inositol administrada al paciente hiperuricémico varía de aproximadamente 150 mg/día a 7000 mg/día, de aproximadamente 150 mg/día a 6000 mg/día, de aproximadamente 200 mg/día a 6000 mg/día, de 400 mg/día a 6000 mg/día, de 150 mg/día a aproximadamente 4000 mg/día y, adicionalmente, por ejemplo, de 200 mg/día a 3000 mg/día.

50 **[0018]** En otra realización, el escilo-inositol se administra a un paciente, en una forma de dosificación unitaria. En otra realización, la forma de dosificación unitaria se elige entre una forma de dosificación de liberación inmediata y una forma de dosificación de liberación prolongada. En otra realización de la presente descripción, la forma de dosificación unitaria comprende 150 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg, 800 mg, 1000 mg ó 2000 mg de escilo-inositol.

55 **[0019]** Otra realización de la presente descripción se refiere al tratamiento de gota en un paciente con necesidad del mismo mediante la administración al paciente de una cantidad eficaz de escilo-inositol para disminuir el nivel de ácido úrico en el paciente en comparación con el nivel de ácido úrico del paciente antes de la administración. En otra realización, la presente descripción se refiere al tratamiento de gota, en el que la cantidad de escilo-inositol administrada al paciente varía de aproximadamente 150 mg/día a aproximadamente 7000 mg/día, de aproximadamente 150 mg/día a aproximadamente 6000 mg/día, y, tal como, de aproximadamente 150 mg/día a aproximadamente 4000 mg/día. En otra realización, el escilo-inositol se administra al paciente en el tratamiento de la gota en una forma de dosificación unitaria. En otra realización, la forma de dosificación unitaria se elige entre una forma de dosificación de liberación inmediata y una forma de dosificación de liberación prolongada. En un aspecto de la presente descripción, la forma de dosificación unitaria que comprende 150 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg, 800 mg ó 1000 mg de escilo-inositol.

[0020] Otra realización de la presente descripción se refiere al tratamiento de un estado patológico que tiene hiperuricemia como factor de riesgo en un paciente con necesidad del mismo que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de escilo-inositol para disminuir el nivel de ácido úrico en el paciente en comparación con el nivel de ácido úrico del paciente antes de la administración. En otra realización, el estado patológico se elige entre aterosclerosis, arteriosclerosis, enfermedad renal, enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico, litiasis de urato e hipertensión. En otra realización, la cantidad de escilo-inositol administrada varía de aproximadamente 150 mg/día a aproximadamente 7000 mg/día y, adicionalmente, por ejemplo, de aproximadamente 150 mg/día a aproximadamente 6000 mg/día. En otra realización en el método de tratamiento de los estados patológicos, el escilo-inositol se administra en una forma de dosificación unitaria. En otra realización, la forma de dosificación unitaria se elige entre una forma de dosificación de liberación inmediata y una forma de dosificación de liberación prolongada. En otra realización en el método de tratamiento de los estados de patológicos, la forma de dosificación unitaria comprende 150 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg, 800 mg, 1000 mg ó 2000 mg de escilo-inositol.

[0021] La presente descripción también se refiere al tratamiento de una afección asociada con niveles aberrantes de ácido úrico en un individuo que comprende determinar el nivel de ácido úrico promedio en suero del individuo y administrar al individuo escilo-inositol de acuerdo con un régimen eficaz para mantener la nivel de ácido úrico en suero del individuo en o por debajo de 5 mg/dl o 6 mg/dl. El nivel de ácido úrico promedio en suero es generalmente el promedio de dos o más lecturas de ácido úrico obtenidas del individuo. Las lecturas pueden tomarse en horas, días o semanas de diferencia. En al menos una realización de la presente descripción, se obtienen dos o más lecturas con al menos una semana de diferencia.

[0022] La presente descripción también puede comprender administrar en combinación con escilo-inositol, un segundo tratamiento, tal como un segundo agente terapéutico, eficaz para el tratamiento de una afección asociada con niveles aberrantes de ácido úrico, tal como una enfermedad mediada en parte por la hiperuricemia. Por lo tanto, la presente descripción se refiere a un tratamiento de combinación para una afección asociada con niveles aberrantes de ácido úrico que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de escilo-inositol para disminuir el nivel de ácido úrico en el paciente en comparación con el nivel de ácido úrico del paciente antes de la administración y un segundo agente terapéutico. En al menos una realización de la presente descripción, el segundo agente terapéutico es un agente reductor de ácido úrico, tal como un inhibidor de la xantina oxidasa. Por lo tanto, la presente descripción se refiere también a un método para disminuir la producción de ácido úrico, aumentar la excreción de ácido úrico, o ambos, que comprende administrar cantidades terapéuticamente eficaces de escilo-inositol y un agente reductor de ácido úrico. Ejemplos de agentes de reducción de ácido úrico incluyen, pero sin limitación, alopurinol, febuxostat, 4 (5-piridin-4-il-1-f-[1, 2,4] triazol-3-il)piridin-2-carbonitrilo (FYX-051), o combinaciones de los mismos.

[0023] La presente descripción también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad de escilo-inositol eficaz para reducir el nivel de ácido úrico en sangre de un mamífero en comparación con el nivel basal y al menos un componente farmacéutico elegido entre un portador, un excipiente, y un vehículo. En realizaciones adicionales, las composiciones farmacéuticas son útiles para el tratamiento de la gota. En realizaciones adicionales, las composiciones farmacéuticas son útiles para reducir la hipertensión o episodios cardiovasculares. En realizaciones adicionales, la composición farmacéutica está en forma de dosificación unitaria adecuada para la administración única de dosis precisas. En realizaciones adicionales, la cantidad de escilo-inositol presente en la forma de dosificación unitaria varía de aproximadamente 150 mg a 2000 mg, tal como de 150 mg a 1500 mg, tal como, de 100 mg a 2000 mg, tal como, de 100 mg a 1500 mg, o tal como de 100 mg a 1000 mg. En realizaciones adicionales, el escilo-inositol se administra en una dosis única, una vez al día. En realizaciones adicionales, el escilo-inositol se administra dos veces al día. En realizaciones adicionales, el escilo-inositol se administra tres veces por día. En realizaciones adicionales, el escilo-inositol se administra cuatro veces por día.

[0024] Una composición farmacéutica de la presente descripción también puede comprender un segundo agente terapéutico, tal como un agente reductor de ácido úrico. Se pueden seleccionar combinaciones de un escilo-inositol y un segundo agente terapéutico, tal como un agente reductor de ácido úrico, en las composiciones de la presente descripción para proporcionar efectos aditivos o mayores que los efectos aditivos, por ejemplo, efectos sinérgicos. En una realización, la presente descripción se refiere a una composición farmacéutica que comprende un escilo-inositol y un segundo agente terapéutico, tal como un agente reductor de ácido úrico, en combinación con al menos un componente farmacéuticamente aceptable seleccionado entre un portador, un excipiente, y un vehículo, en el que las cantidades de escilo-inositol y el segundo agente terapéutico se seleccionan para proporcionar un efecto aditivo o sinérgico en el tratamiento de una afección descrita en este documento, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una afección asociada con niveles aberrantes de ácido úrico. En otra realización, la presente descripción se refiere a una composición farmacéutica que comprende escilo-inositol y un segundo agente terapéutico en combinación con al menos un componente farmacéuticamente aceptable seleccionado entre un portador, un excipiente, y un vehículo, en el que el escilo-inositol y el segundo agente terapéutico se seleccionan para proporcionar un efecto sinérgico, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una afección asociada con niveles aberrantes de ácido úrico. En otra realización, la presente descripción se refiere a una composición farmacéutica que comprende escilo-inositol y un segundo agente terapéutico, en el que dicha composición logra un efecto sinérgico para el tratamiento de un

estado patológico en el que la hiperuricemia es un factor de riesgo en un mamífero con necesidad del mismo. La presente descripción también se refiere a una composición farmacéutica en recipientes separados y destinados a la administración simultánea o secuencial a un sujeto en particular para proporcionar efectos beneficiosos, que comprende una escilo-inositol y un segundo agente terapéutico, tal como un agente reductor de ácido úrico, ambos

[0025] La presente descripción se refiere a la utilización de escilo-inositol en la preparación de un medicamento para disminuir los niveles de ácido úrico en uno o más tejidos u órganos, sangre, suero, orina, o combinaciones de los mismos. La presente descripción también se refiere a la utilización de escilo-inositol en la preparación de un medicamento para disminuir la producción de ácido úrico, aumentar la excreción de ácido úrico, o ambos. La presente descripción se refiere además a la utilización de escilo-inositol en la preparación de un medicamento para tratar una afección asociada con niveles aberrantes de ácido úrico. La presente descripción se refiere además a la utilización de escilo-inositol en la preparación de un medicamento para tratar una afección seleccionada entre gota; un ataque de gota recurrente; tofo gotoso; artritis gotosa; nefropatía gotosa; eclampsia; arteriosclerosis; arteriolosclerosis; síndrome metabólico; enfermedades que implican la formación y la destrucción acelerada de células de la sangre; hiperuricemia; hiperuricemia crónica de la policitemia vera, de metaplasia mieloide, o de discrasia sanguínea; hipertensión; enfermedad cardiovascular; enfermedad coronaria; síndrome de Lesch-Nyhan o síndrome de Kelley-Seegmiller siempre que estén presentes los síntomas renales y/o similares a la gota; enfermedad renal; cálculos renales; insuficiencia renal; insuficiencia renal aguda; inflamación de las articulaciones; artritis; urolitiasis; litiasis de urato; síndrome metabólico; plumbismo; hiperparatiroidismo; psoriasis; y sarcoidosis.

[0026] La presente descripción también se refiere a la utilización de un escilo-inositol y al menos un segundo agente terapéutico, composición o tratamiento de combinación de la presente descripción para mejorar la gravedad de la enfermedad, síntomas de la enfermedad, y/o la periodicidad de la recurrencia de una afección descrita en este documento. Además, la presente descripción se refiere a la utilización de un escilo-inositol y un segundo agente terapéutico como medicamento. El medicamento puede ser adecuado para su uso en el tratamiento de una afección descrita en este documento o es adecuado para su uso en pacientes que están en riesgo de desarrollar una afección descrita en este documento.

[0027] La presente descripción se refiere además a un kit que comprende un primer recipiente que comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad de escilo-inositol eficaz para reducir el nivel de ácido úrico de un mamífero en sangre en comparación con un nivel basal y al menos un componente farmacéuticamente aceptable elegido entre un portador, un excipiente y un vehículo. El kit comprende además un segundo recipiente que comprende un segundo agente terapéutico.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0028] La figura 1 muestra un gráfico de los niveles séricos de UA en función del tiempo bajo la administración de diferentes dosis de escilo-inositol a sujetos humanos sanos. La leyenda muestra dosis que fueron 0 mg (control), 200 mg, 700 mg, 1500 mg, y 3000 mg por día. Las mediciones se realizaron en los días 0 (línea base), 4, 7, y 12. La figura 2 muestra el cambio en los niveles de ácido úrico en suero en sujetos en el mismo estudio resumido en la figura 1.

## DESCRIPCIÓN

[0029] Los aspectos particulares de la descripción se describen con mayor detalle a continuación. Los términos y definiciones que se utilizan en la presente solicitud y tal como se aclara en este documento tienen el propósito de representar el significado dentro de la presente descripción. La bibliografía de patentes y literatura científica mencionada en el presente documento y a la que se hace referencia anteriormente se incorporan en el presente documento por referencia. Los términos y definiciones de control proporcionados en este documento predominan en caso de conflicto con los términos y/o definiciones incorporadas por referencia. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el habitualmente entendido por un experto en la materia.

[0030] Los intervalos numéricos citados en el presente documento por los puntos finales incluyen todos los números y fracciones subsumidas dentro de ese intervalo (por ejemplo, de 1 a 5 incluye 1, 1,5, 2, 2,75, 3, 3,90, 4 y 5). También debe entenderse que todos los números y fracciones de los mismos se presumen que están modificados por el término "aproximadamente". El término "aproximadamente" significa más o menos del 0,1 al 50%, 5-50%, ó 10-40%, tal como 10-20%, tal como 10% ó 15%, del número al que se hace referencia. Además, debe entenderse que "un", "una" y "el/la" incluyen referentes plurales a menos que el contenido indique claramente lo contrario. Los aspectos de la presente descripción que requieren un valor particular en una cuestión se apoyan sustancialmente en este documento por los datos de población en los que se valora que el valor pertinente es una limitación significativa de la población en cuestión.

[0031] La frase "una afección/afecciones asociadas con niveles aberrantes de ácido úrico" puede caracterizarse por niveles elevados de ácido úrico en al menos un tejido u órgano, sangre, suero, orina, o combinaciones de los

5 mismos. En general, las concentraciones de ácido úrico (UA) normalmente varían de aproximadamente 120 µM a aproximadamente 380 µM (por ejemplo, de aproximadamente 2 mg/dl a aproximadamente 7 u 8 mg/dl), variando ligeramente en función del sexo. Los niveles elevados de UA pueden, por ejemplo, ser mayores de 5, 6, 7, ó 8 mg/dl. Los niveles aberrantes pueden resultar de la sobreproducción de ácido úrico, la baja excreción de ácido úrico, la lisis de un tumor, un trastorno de la sangre, o una combinación de los mismos. Ejemplos de afecciones asociadas con niveles aberrantes de ácido úrico incluyen, sin limitación, las seleccionados entre gota; un ataque de gota recurrente; tofo gotoso; artritis gotosa; nefropatía gotosa; eclampsia; aterosclerosis; arteriolosclerosis; síndrome metabólico; enfermedades que implican la formación y la destrucción acelerada de células de la sangre; hiperuricemia; hiperuricemia relacionada con fármacos; hiperuricemia crónica de la policitemia vera, de metaplasia mieloide, o de discrasia sanguínea; hipertensión; enfermedad cardiovascular; enfermedad coronaria; síndrome de Lesch-Nyhan o Kelley-Seegmiller siempre que estén presentes los síntomas renales y/o similares a la gota; enfermedad renal; cálculos renales; insuficiencia renal; insuficiencia renal aguda; inflamación de las articulaciones; artritis; urolitiasis; litiasis de urato; plumbismo; hiperparatiroidismo; psoriasis; deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa (HPRT); y sarcoidosis.

15 **[0032]** En al menos una realización, la afección se elige entre la gota; un ataque de gota recurrente; artritis gotosa; nefritis gotosa; eclampsia; o hiperuricemia crónica de la policitemia vera, de metaplasia mieloide, y de discrasia sanguínea.

20 **[0033]** En una realización, la afección es una hiperuricemia relacionada con fármacos en la que el medicamento puede ser uno o más entre antagonistas metabólicos de ácido nucleico, diuréticos hipotensores, fármacos antituberculosos, fármacos analgésicos anti-inflamatorios, fármacos hiperlipidémicos, fármacos terapéuticos para el asma, inmunosupresores, fármacos citotóxicos, ácido salicílico, pirazinamida, etambutol, ácido nicotínico, etanol, ciclosporina, o similares.

25 **[0034]** En otras realizaciones de la presente descripción, la afección es un estado patológico que tiene la hiperuricemia como factor de riesgo. Un factor de riesgo es una característica que se ha implicado o demostrado que está asociado con (aunque no necesariamente la causa directa) una enfermedad o síndrome particular. Los factores de riesgo se pueden utilizar para dirigir los esfuerzos de tratamiento de individuos que pueden estar particularmente en riesgo de la enfermedad o síndrome en base a tener un factor de riesgo o una combinación de factores de riesgo. Los estados patológicos en los que la hiperuricemia es un factor de riesgo incluyen, sin limitación aterosclerosis, arteriolosclerosis, enfermedad renal, enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico, litiasis de urato, e hipertensión. Se entenderá por los expertos en la materia que la enfermedad renal, la aterosclerosis, la arteriolosclerosis, la enfermedad cardiovascular, el síndrome metabólico, y la hipertensión son estados patológicos complejos en los que hay más de un factor de riesgo y una gran variedad de procesos patológicos. El tratamiento de estos estados patológicos mediante la administración de escilo-inositol está destinado a tratar la parte del estado patológico que está asociado con o afectada por la hiperuricemia.

40 **[0035]** En al menos una realización de la presente descripción, la afección es la gota y síntomas relacionados.

**[0036]** En otra realización de la presente descripción, la afección es la deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa (HPRT) causada por mutaciones genéticas.

**[0037]** En otra realización de la presente descripción, la afección es hipertensión o edema.

45 **[0038]** En otra realización de la presente descripción, la afección es insuficiencia renal aguda.

50 **[0039]** El término "tratar" se refiere a invertir, aliviar, o inhibir el progreso de una afección, o uno o más síntomas de dicha afección, a la que se aplica dicho término. El término también se refiere al mantenimiento de la afección y/o síntomas, de manera que la afección y/o síntomas no progresan en su gravedad. Un tratamiento puede llevarse a cabo de forma aguda o crónica. El término también se refiere a reducir la gravedad de una afección o síntomas asociados con dicha afección previos a la afección con la enfermedad. Dicha reducción de la gravedad de una afección antes de la afección se refiere a la administración de escilo-inositol, o la composición o combinación de la presente descripción, a un sujeto que no está en el momento de la administración sufriendo con la enfermedad. Los términos "tratamiento" y "terapéuticamente", se refieren al acto de tratar, tal como "tratar" se ha definido anteriormente. El objetivo de la intervención es combatir la afección e incluye la administración de un compuesto activo para retrasar la aparición de los síntomas o complicaciones, o el alivio de los síntomas o complicaciones, o la eliminación de la afección. Por ejemplo, pueden usarse un compuesto, composición o combinación descrita en el presente documento para mejorar los síntomas asociados con niveles elevados de ácido úrico, tales como espasmo muscular, hinchazón localizada, inflamación, dolores en las articulaciones, fatiga muscular, sentimientos de estrés, o infarto de miocardio.

60 **[0040]** El término "administrar" o "administración" se refiere al proceso por el cual se liberan escilo-inositol, composiciones, y/o combinaciones descritas en este documento a un sujeto para tratamiento o fines profilácticos. El escilo-inositol, las composiciones, y/o las combinaciones se administran de acuerdo con las buenas prácticas médicas teniendo en cuenta la condición clínica del sujeto, el lugar y método de administración, la dosis, la edad del

sujeto, el sexo, el peso corporal, y otros factores conocidos por el médico. Por ejemplo, los términos "administrar" o "administración", tal como se usa en este documento, se refieren a: (1) proporcionar, dar, dosificar y/o prescribir, ya sea por un profesional de la salud o su agente autorizado, o bajo su dirección, escilo-inositol, y (2) introducir, tomar o consumir por el paciente o la propia persona escilo-inositol.

**[0041]** Un "tratamiento de combinación", "administrar en combinación" o "administrado en combinación" significa el uso de múltiples agentes farmacéuticos en combinación como principios activos administrados simultáneamente a un paciente que está siendo tratado. Los términos incluyen el uso como un fármaco de combinación, el uso como un kit, y el uso en una combinación caracterizado por la administración independiente de cada uno por la misma o diferentes vías de administración y similares. Cuando se administra en combinación, cada componente puede administrarse al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden en diferentes puntos en el tiempo. Por lo tanto, cada componente puede administrarse por separado, pero suficientemente cerca en el tiempo para proporcionar un efecto deseado, tal como un efecto aditivo o sinérgico. El primer compuesto puede administrarse en un régimen que adicionalmente comprende el tratamiento con un segundo agente terapéutico. En realizaciones de la presente descripción, los términos se refieren a la administración de escilo-inositol y un segundo agente que incluye la administración separada de medicamentos que contienen cada uno uno de los compuestos, así como la administración simultánea tanto si los compuestos se combinan o no en una formulación o si se encuentran en formulaciones separadas.

**[0042]** Un "efecto aditivo" de un escilo-inositol y un segundo agente terapéutico se refiere a un efecto que es igual a la suma de los efectos de los dos agentes individuales.

**[0043]** Un "efecto sinérgico" de un escilo-inositol y un segundo agente terapéutico se refiere a un efecto que es mayor que el efecto aditivo que resulta de la suma de los efectos de los dos agentes individuales.

**[0044]** Un "agente reductor de ácido úrico" se refiere a un agente eficaz en la reducción de los niveles de ácido úrico en tejidos u órganos, sangre, suero, orina, o combinaciones de los mismos y se refiere a un agente conocido para reducir los niveles de ácido úrico en sangre o suero. Los agentes reductores de ácido úrico incluyen, sin limitación, AINE, colchicina, cinchophan, bucolome, corticosteroides, hormonas adenocorticotrópicas (ACTH), sulfipirazona, Arcalyst™ (riloncept), XOMA 052, inhibidores de la xantina oxidoreductasa, tales como 4-(5-piridin-4-il-1/f-[1,2,4]triazol-3-il)piridina-2-carbonitrilo (FYX-051), inhibidores de la xantina oxidasa, tales como alopurinol, tisopurina, hidroxiacalona, TEI-6720, febuxostat (Adenuric™, Uloric®), e Y-700; uricosúricos, tales como benzydaron, benzobromarona, probenecid y RDEA594; suplementos de la proteína uricasa, un inhibidor de los canales de transporte de aniones orgánicos y/o canales de transporte sensibles al voltaje que actúan en el riñón, incluyendo, pero sin limitación, losartán, benzbromarona, benzydaron, probenecid, sulfipirazona, ethebencid, ácido orótico, ticrinafeno y zoxazolamina; un suplemento de la proteína uricasa que puede suministrarse como un conjugado con polietilenglicol u otro sistema de liberación, un inhibidor de canal de urato, derivados uricasa, tales como Rasburicasa y uricasa pegilada; terapias de base génica, tales como la sobreexpresión de uricasa o el bloqueo de URAT-1, o combinaciones de los mismos.

**[0045]** Los términos "sujeto", "individuo" y "paciente" se refieren a un animal, incluyendo un animal de sangre caliente, tal como un mamífero. El mamífero incluye, sin limitación, cualquier miembro del reino de los mamíferos. El mamífero incluye seres humanos, pero el término también incluye a los animales domésticos criados para alimento o como animales de compañía, tales como caballos, vacas, ovejas, aves, peces, cerdos, gatos, perros y animales de zoológico, cabras, monos (por ejemplo, gorila o chimpancé) y roedores, tales como ratas y ratones. Los sujetos para el tratamiento incluyen mamíferos, tales como humanos, susceptibles de (por ejemplo, predispuestos), que sufren, o que han sufrido de una afección descrita en este documento.

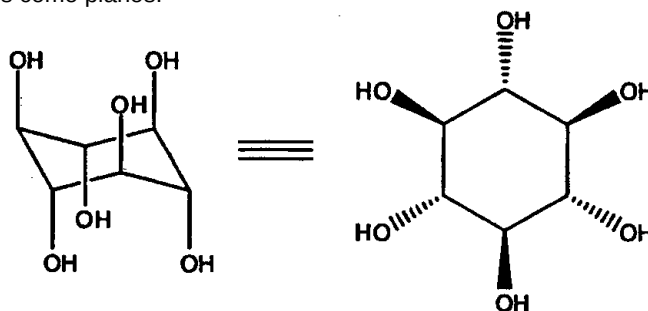
**[0046]** La frase "al menos un componente farmacéuticamente aceptable seleccionado entre un portador, un excipiente, y un vehículo" se refiere a un medio que es útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y no es biológicamente u de otro modo indeseable. En general, se selecciona de manera que no interfiera con la eficacia o la actividad de un principio activo y no sea tóxico para los huéspedes a los que se administra. La frase tal como se utiliza en la memoria y las reivindicaciones incluye tanto uno como más de uno de dicho portador, excipiente, o vehículo. Los portadores, excipientes, o vehículos aceptables se pueden elegir entre cualquiera de los utilizados comercialmente en la técnica. A modo de ejemplo, un portador, excipiente, o vehículo incluye, pero sin limitación, diluyentes, aglutinantes, adhesivos, lubricantes, disgregantes, agentes de carga, agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponantes del pH, y materiales diversos, tales como absorbentes, que pueden ser necesarios con el fin de preparar una composición particular. Los ejemplos de portadores, excipientes y vehículos incluyen, pero sin limitación, solución salina, solución salina tamponada, dextrosa, agua, glicerol, etanol y combinaciones de los mismos. El uso de dichos medios y agentes para una sustancia activa es bien conocido en la técnica.

**[0047]** El término "una cantidad eficaz" se refiere a la cantidad o dosis de compuesto o compuestos activos o una composición de la presente descripción que conducirá a uno o más efectos deseados, en particular a efectos terapéuticos. El término también puede referirse a una cantidad de la dosis para mantener el nivel de ácido úrico, por ejemplo, a un nivel normal de ácido úrico, tal como, a 5 mg/dl ó 6 mg/dl o por debajo. Una cantidad eficaz o una

cantidad terapéuticamente eficaz de una sustancia puede variar según factores, tales como el estado patológico, edad, sexo y peso del individuo, y la capacidad de la sustancia para provocar una respuesta deseada en el individuo. El régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima (tales como, efectos beneficiosos prolongados). Por ejemplo, se pueden administrar varias dosis divididas diariamente o la dosis se puede reducir proporcionalmente según se indique por las exigencias de la situación terapéutica.

[0048] En algunas realizaciones, la cantidad eficaz disminuye los niveles séricos de ácido úrico para lograr niveles normales de ácido úrico en suero. Por ejemplo, la cantidad eficaz puede disminuir los niveles de ácido úrico en al menos aproximadamente el 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, o cualquier porcentaje en el medio. En realizaciones de la presente descripción, la cantidad eficaz disminuye el ácido úrico de aproximadamente el 5% al 50%, del 5% al 95%, del 10% al 50%, del 10% al 20%, del 10% al 30%, del 10% al 40%, del 10% al 50%, del 10% al 60%, del 10% al 70%, del 10% al 95%, del 15% al 50%, del 15% al 95%, del 20% al 40%, o del 20% al 60%. Alternativamente, la cantidad eficaz puede disminuir los niveles de ácido úrico en suero en al menos aproximadamente 0,5 mg/d (aproximadamente 30  $\mu$ M), 1 mg/dl (aproximadamente 60  $\mu$ M), 2 mg/dl (aproximadamente 119  $\mu$ M), 2,5 mg/dl (aproximadamente 149  $\mu$ M) o 3 mg/dl (aproximadamente 178  $\mu$ M). En realizaciones de la presente descripción, la cantidad eficaz puede disminuir los niveles de ácido úrico en sangre de aproximadamente 0,5 mg/dl (aproximadamente 30  $\mu$ M) a 3 mg/dl (aproximadamente 178  $\mu$ M), de 1 mg/dl (aproximadamente 60  $\mu$ M) a 3 mg/dl (aproximadamente 178  $\mu$ M), o de 2 mg/dl (aproximadamente 119  $\mu$ M) a 3 mg/dl (aproximadamente 178  $\mu$ M).

[0049] El escilo-inositol es un poliol ciclohexano, isomérico con mio-inositol, pero que difiere en la orientación de los seis grupos hidroxilo alrededor del anillo. La fórmula estructural del escilo-inositol se representa a continuación tanto en dibujos en 3-dimensiones como planos.



[0050] También se conoce como escilitol, quercinitol, y 1,2,3,4,5,6-ciclohexanohexol, (1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 4 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 6 $\beta$ ). El escilo-inositol se encuentra comercialmente disponible en el catálogo de Sigma Aldrich con CAS no. 488-59-5 o puede prepararse mediante oxidación de mioinositol a escilo-inososa y la reducción estereoespecífica usando un catalizador de metal e hidrógeno siguiendo procedimientos conocidos. El escilo-inositol se puede producir alternativamente utilizando las etapas de los procesos descritos por M. Sarmah y Shashidhar, M., Carbohydrate Research, 2003, 338, 999-100, Husson, C, et al, Carbohydrate Research 307 (1998) 163-165, Weissbach, A., J Org Chem (US), 1958, 23: 329-330; Chung, SK et al., Bioorg Med Chem. 1999, 7(11): 2577-89; o Kiely D.E., y Fletcher, H.G., J. American Chemical Society (US) 1968, 90:3289-3290; y descrito en el documento DE 3405663 (Patente de Merck GMBH). El escilo-inositol también se puede producir según los procedimientos descritos en la publicación de la solicitud de patente de Estados Unidos No. 2006/0240534 (véase también WO05035774, EP1674578, JP2003102492 y JP09140388) asignada a Hokko Chemical Industries.

[0051] En algunas realizaciones de la presente descripción, los métodos, composiciones y combinaciones descritas en este documento pueden comprender un análogo o derivado de escilo-inositol, por ejemplo, un análogo o derivado tal como se describe en las solicitudes internacionales publicadas WO 2007/041855 y WO 2007/119108.

[0052] El ácido úrico se indica mediante la siguiente nomenclatura sistemática: 7,9-dihidro-1*H*-purin-2,6,8(3*H*)-triona. El urato es el anión de ácido úrico y puede encontrarse fisiológicamente como la sal de amonio, calcio, o sodio, entre otros posibles contraiones fisiológicos. El ácido úrico existe fisiológicamente junto con la forma ionizada de urato. A menos que se limite de otro modo por el contexto en el que se utiliza, el ácido úrico incluye sales de urato.

[0053] El escilo-inositol se puede administrar mediante cualquiera de los modos aceptados de administración sistémica, incluyendo la vía oral, subdérmica, intramuscular, parenteral, y otras vías sistémicas de administración. Se puede utilizar cualquier modo de administración farmacéuticamente aceptable, incluyendo formas de dosificación sólidas, semi-sólidas o líquidas, tales como por ejemplo, comprimidos, pastillas, cápsulas, polvos, líquidos, suspensiones, o similares. Estas formas de dosificación pueden estar en una forma de dosificación unitaria adecuada para la administración de dosis precisas, como formas de liberación inmediata o prolongada o controlada, tales como formas de liberación extendidas, para la administración prolongada del compuesto a una velocidad predeterminada. Las composiciones de liberación prolongada o continua que contienen escilo-inositol se describen, por ejemplo, en el documento WO 2007/101353.

**[0054]** Las composiciones de escilo-inositol para su uso en la presente descripción incluirán habitualmente al menos un componente farmacéuticamente aceptable seleccionado entre un portador, un excipiente, y un vehículo y el compuesto activo y, además, pueden incluir otros agentes medicinales, agentes farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, y similares. Los portadores, excipientes y vehículos se seleccionan generalmente en base a la forma de administración pretendida, y consistente con las prácticas farmacéuticas convencionales. Se describen portadores, excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables en el texto estándar, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (21 Edición, Popovich, N (editores), Advanced Concepts Institute, Universidad de las Ciencias en Philadelphia, Philadelphia, PA 2005).

**[0055]** Las composiciones se componen en formas de dosificación unitarias que contienen una cantidad estándar predeterminada del compuesto activo, para hacer que la dosificación y el cumplimiento del paciente sean más sencillos. Por ejemplo, pueden formularse en cápsulas, comprimidos, o formas de administración de liberación controlada y fabricarse para comprender, por ejemplo, 200 mg, 250 mg, 350 mg, 500 mg, 750 mg, 800 mg, 1000 mg ó 2000 mg de escilo-inositol. Dichos comprimidos o formas de administración de liberación controlada se pueden utilizar para la administración de una forma de dosificación unitaria o cualquier combinación de formas de dosificación unitarias, es decir más de una forma de dosificación unitaria, para conseguir una dosis total requerida según lo determinado por el médico que prescribe.

**[0056]** La cantidad de compuesto activo administrado dependerá del sujeto que está siendo tratado, la cantidad o la gravedad de la afección (por ejemplo, hiperuricemia), el estado patológico particular que se trata en el que la hiperuricemia es un factor o causa de riesgo, la forma de administración, y el criterio del médico que prescribe. Sin embargo, una dosis eficaz varía de aproximadamente 150 mg/día a 7000 mg/día, por ejemplo, de aproximadamente 150 mg/día a aproximadamente 6000 mg/día, tal como de aproximadamente 150 mg/día a aproximadamente 4000 mg/día, tal como de aproximadamente 150 mg/día a aproximadamente 3000 mg/día, de aproximadamente 150 mg/día a aproximadamente 2000 mg/día, de aproximadamente 200 mg/día a aproximadamente 3000 mg/día, de aproximadamente 150 mg/día a aproximadamente 4000 mg/día, de aproximadamente 200 mg/día a aproximadamente 4000 mg/día, o de aproximadamente 500 mg/día a aproximadamente 3000 mg/día. Las dosificaciones diarias pueden alcanzarse en una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, o cuatro veces de administración diaria. La duración del tratamiento se puede adaptar a las condiciones del paciente con el objetivo de obtener niveles normales de ácido úrico a largo plazo.

**[0057]** El escilo-inositol se puede administrar en combinación con otros medicamentos (tales como segundos agentes terapéuticos) u otros procedimientos médicos para tratar los mismos u otros aspectos del estado patológico que se trata. Un segundo agente terapéutico puede estar dentro de la misma composición farmacéutica (composiciones de combinación), o los dos agentes pueden administrarse en composiciones separadas sustancialmente al mismo tiempo o en tiempos diferentes según el criterio del médico que prescribe. En algunas realizaciones de la presente descripción, el segundo agente terapéutico puede ser un agente para la profilaxis y/o tratamiento de la hiperuricemia; artritis gotosa; riñón gotoso; urolitiasis; hipertensión o complicaciones de la hipertensión; hiperlipidemia o complicaciones de la hiperlipidemia; insuficiencia renal; trastorno cardiovascular; cáncer; o un trastorno cerebrovascular. En una realización adicional, el segundo agente terapéutico puede ser un agente que aumenta los niveles de ácido úrico en un sujeto. En al menos una realización de la presente descripción, el segundo agente terapéutico se selecciona entre un diurético (por ejemplo, hidroclorotiazida, furosemida), diuréticos del asa, inhibidores de la angiotensina convertasa, antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidor de los sistemas renina angiotensina (por ejemplo, captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril, ramapril, zofenopril, candesartán cilexetilo, eprosartán, irbesartán, losartán, tasosartán, telmisartán y valsartán), antagonistas de CA,  $\beta$ -bloqueantes,  $\alpha,\beta$ -bloqueantes,  $\alpha$ -bloqueantes, estatinas, resinas de intercambio aniónico, probucol, agentes de fibrato, preparaciones de ácido eicosapentaenoico, inhibidor de la tromboxano sintetasa, antagonista del receptor de tromboxano, agentes alcalinizantes de orina, tales como preparaciones de ácido cítrico y bicarbonato de sodio, resinas de intercambio catiónico, hidróxido de aluminio, alfacalcidol, inhibidores de la ACE, salicilato, pirazinamida, etambutol, AINE (por ejemplo, indometacina, naproxeno, fenbuprofeno, pranoprofeno, oxaprozina, colchicina, corticosteroides y similares), ácido nicotínico, ciclosporina, 2-etilamino-1,3,4-tiadiazol, agente antineoplásico, agente inmunosupresor, agente citotóxico, un agente anti-hipertensivo y el agente reductor de ácido úrico.

**[0058]** En una realización adicional de la presente descripción, el segundo agente terapéutico es un agente para el tratamiento de la hiperlipidemia o complicaciones hiperlipidémicas que incluye, sin limitación, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, cerivastatina, colestimida, colestiramina, niceritrol, nicomol, fenofibrato, bezafibrato, clonofibrato, clofibrato, icosapentato de etilo y similares.

**[0059]** En otra realización de la presente descripción, el segundo agente terapéutico es un agente para el tratamiento de la diabetes y complicaciones de la diabetes, que incluye, sin limitaciones, preparaciones de insulina, sulfonilureas, secretagogos de insulina, sulfonamidas, biguanidas, inhibidores de  $\alpha$ glucosidasa, sensibilizadores de la insulina, inhibidores de la angiotensina-convertasa, inhibidores de la aldosa reductasa, fármacos antiarrítmicos y similares, en particular, la insulina, clorpropamida, glibenclamida, glipizida, tolbutamida, glicopiramida,

acetoexamida, glimepirida, tolazamida, gliclazida, nateglinida, glibuzol, clorhidrato de metformina, clorhidrato de buformina, voglibosa, acarbosa, clorhidrato de pioglitazona, mexiletina y similares.

**[0060]** En una realización adicional de la presente descripción, el segundo agente terapéutico es un agente para el tratamiento de la insuficiencia renal, trastorno cardiovascular, trastorno cerebrovascular causado por hiperuricemia, que incluye, sin limitación, diuréticos de asa (por ejemplo, furosemida), preparaciones de ácido cítrico, bicarbonato de sodio, resinas de intercambio catiónico, hidróxido de aluminio, alfacalcidol,  $\beta$ -bloqueantes (por ejemplo, clorhidrato de propranolol), inhibidores de ACE (por ejemplo, captopril), estimulantes cardíacos (por ejemplo, digoxina), agentes terapéuticos para la angina de pecho (por ejemplo, nitrato de isosorbida), antagonistas de Ca (por ejemplo, clorhidrato de diltiazem), supresores de la producción de ácido úrico (por ejemplo, alopurinol), preparaciones de aminoácidos, mejoradores de hiperamonemia, agentes terapéuticos para antiarrítmicos (por ejemplo, mexiletina) y agentes terapéuticos para la anemia (por ejemplo, mepitiostano, eritropoyetina).

**[0061]** La dosis del segundo agente terapéutico se puede determinar de acuerdo con la dosis empleada clínicamente, y teniendo en cuenta la edad y peso corporal del sujeto de la administración, la condición, el tiempo de administración, forma de dosificación, método de administración, la combinación y similares. El modo de administración del segundo agente terapéutico no está particularmente limitado.

**[0062]** Los procedimientos médicos que se pueden usar en combinación con escilo-inositol incluyen, sin limitación, procedimientos quirúrgicos que probablemente dan lugar a la elevación después de la operación de los niveles de ácido úrico en suero, tales como cirugía cardiovascular, cirugías ortopédicas prolongadas, trasplante de órganos, cirugía abdominal/relacionada con GI, cirugía relacionada con ginecología, entre otras, y procedimientos, tales como la administración de agentes de contraste o nefrotoxinas que pueden aumentar el riesgo de insuficiencia renal aguda.

**[0063]** El escilo-inositol se puede administrar en forma sustancialmente pura como un polvo o un polvo contenido en, por ejemplo, una cápsula de gelatina. También se puede administrar en composiciones sólidas con portadores no tóxicos convencionales, por ejemplo, manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio, y similares. Las composiciones líquidas farmacéuticamente administrables pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo, dispersando, o de otra manera, mezclando escilo-inositol, tal como se define anteriormente, y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un portador estéril, tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol, aceites minerales o vegetales, y similares, para formar de este modo una solución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica a administrar puede contener también cantidades menores de agentes de tamponamiento del pH auxiliares no tóxicos y similares, por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán u oleato de trietanolamina. Los métodos reales para preparar dichas formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes para los expertos en la materia; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA., 15a Edición, 1975.

**[0064]** Se pueden preparar formas de dosificación o composiciones que contienen escilo-inositol en el intervalo de 0,25% a 100%, con el equilibrio, cuando es menos del 100%, complementado con excipientes y portadores no tóxicos. Para la administración oral, se forma una composición no tóxica farmacéuticamente aceptable, opcionalmente con la incorporación de cualquiera de los excipientes farmacéuticos empleados normalmente, y puede contener de 1% a 100% de principio activo, tal como de 25% a 75%. Los porcentajes indicados en las composiciones en la memoria y reivindicaciones son porcentajes en peso o p/p.

**[0065]** La administración parenteral se caracteriza generalmente mediante inyección, ya sea por vía subcutánea o intramuscular. Los inyectables pueden prepararse en formas convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en líquido antes de la inyección, o como emulsiones. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol o similares. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas pueden también contener cantidades menores de sustancias no tóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponantes del pH auxiliares, y similares, por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán u oleato de trietanolamina.

**[0066]** Para la liberación retardada o prolongada, el escilo-inositol se puede incluir en una composición farmacéutica formulada para la liberación lenta, tal como en microcápsulas formadas con polímeros biocompatibles, multipartículas recubiertas de polímero o en sistemas de portadores de liposomas de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Las composiciones también pueden administrarse ventajosamente en forma de comprimidos de dos capas que contienen un componente de liberación inmediata y un componente de liberación retardada.

**[0067]** Para la liberación prolongada de agente activo, el escilo-inositol puede conjugarse covalentemente a un polímero soluble en agua, tal como un poliláctido o hidrogel biodegradable derivado de un copolímero de bloque anfipático, tal como se describe en la Patente de Estados Unidos No. 5.320.840. El escilo-inositol también se puede incorporar en una matriz polimérica o de múltiples polímeros que tienen propiedades que liberan el compuesto activo a través de la difusión desde la matriz, la erosión de la matriz, o una combinación de difusión y erosión.

[0068] La presente descripción se refiere además a un kit que comprende un primer recipiente que comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad de escilo-inositol eficaz para reducir el nivel de ácido úrico de un mamífero en sangre en comparación con un nivel de línea de base y al menos un componente farmacéuticamente aceptable elegido entre un portador, un excipiente, y un vehículo. El kit comprende además un segundo recipiente que comprende un segundo agente terapéutico. El kit puede ser un envase que alberga un recipiente que contiene escilo-inositol o una composición farmacéutica descrita en este documento, y también alberga instrucciones para administrar el escilo-inositol o la composición farmacéutica descrita en este documento. La descripción se refiere además a un envase comercial que comprende escilo-inositol o una composición farmacéutica descrita en este documento junto con instrucciones para el uso simultáneo, separado o secuencial. Una etiqueta puede incluir además la cantidad, frecuencia y método de administración.

[0069] La presente descripción se describirá en mayor detalle mediante ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen para fines ilustrativos y no pretenden limitar la presente descripción en modo alguno. Los expertos en la técnica entenderán fácilmente un conjunto de parámetros que pueden cambiarse o modificarse para producir esencialmente los mismos resultados.

## EJEMPLOS

### Ejemplo 1

[0070] Se realizó en sujetos adultos sanos un estudio de dosificación múltiple, de etiqueta abierta, en sitio único, en la Fase 1 para evaluar la formulación de escilo-inositol. Aproximadamente 8 sujetos varones sanos recibieron 2000 mg de escilo-inositol dos veces al día (comprimidos de 4 a 500 mg administrados por vía oral dos veces al día) durante 10 días. Se recogieron muestras de sangre 12 horas antes de la primera dosis (día 0) y en los días 6, 14 y 21.

[0071] Las cápsulas de 500 mg de escilo-inositol eran cápsulas opacas blancas de gelatina blanda sin EEB/EET y no se utilizaron excipientes en el producto acabado. Las cápsulas se suministraron en botellas farmacéuticas blancas oblongas de polietileno de alta densidad (HDPE) de 60 ml con tapones blancos. Cada botella de 60 ml contenía 30 cápsulas de 500 mg escilo-inositol.

[0072] En los 8 sujetos, el ácido úrico disminuyó entre los días 0 y 6; esta disminución varió de aproximadamente 12 a 175  $\mu\text{mol/l}$ , a continuación se volvió a los valores del día 0 antes del día 21, la última visita de seguimiento. Los niveles de ácido úrico en suero disminuyeron en todos los sujetos después del inicio del tratamiento, aunque los niveles de ácido úrico promedio se mantuvieron dentro de los límites normales durante el estudio. Los descensos máximos se observaron en el día 6, y variaron de aproximadamente 12 a aproximadamente 172  $\mu\text{mol/l}$  entre los días 0 y 6, y se volvió a los niveles basales (línea base) antes del día 21.

[0073] Los valores promedio de ácido úrico y el cambio desde los valores de línea base se proporcionan en la Tabla 1 para todos los sujetos. En general, se observó una disminución en los niveles de ácido úrico en suero en todos los sujetos después de la administración de escilo-inositol.

**Tabla 1:** Resumen de los valores de ácido úrico en micromoles por litro.

|                                                                                                                                                                                           | Línea base | día 6     | día 14    | día 21  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------|-----------|---------|
| N                                                                                                                                                                                         | 8          | 8         | 8         | 8       |
| Promedio                                                                                                                                                                                  | 305.6      | 216.8     | 243.9     | 289.2   |
| SD                                                                                                                                                                                        | 38.54      | 29.94     | 22.48     | 30.48   |
| Mediana                                                                                                                                                                                   | 300.4      | 226.0     | 237.9     | 291.5   |
| Min, máx                                                                                                                                                                                  | 256.375    | 155.250   | 196.274   | 250.333 |
| N                                                                                                                                                                                         | -          | 8         | 8         | 8       |
| Cambio promedio                                                                                                                                                                           | -          | -88.8     | -70.6     | -16.4   |
| Cambio SD                                                                                                                                                                                 | -          | 51.85     | 43.06     | 44.25   |
| Cambio Mediana                                                                                                                                                                            | -          | -72.6     | -74.4     | -23.8   |
| Cambio Min, máx                                                                                                                                                                           | -          | -172, -12 | -131, -12 | -83, 65 |
| Nota: (1) la línea de base se define como la evaluación realizada en el día 0; y el cambio de la línea de base es igual al valor en el punto de tiempo indicado - valor en la línea base. |            |           |           |         |

### Ejemplo 2 – Estudio de múltiples dosis ascendentes de escilo-inositol administrado por vía oral cada doce horas durante siete días en sujetos sanos de edad avanzada

[0074] Se realizó en sujetos sanos de edad avanzada un estudio de múltiples dosis ascendentes, controladas con placebo, aleatorias y en un único centro para evaluar la formulación de escilo-inositol. Aproximadamente 32 sujetos sanos (hombres y mujeres) participaron en una o cuatro cohortes que consistían en 8 sujetos cada uno (es decir, 6

con fármaco activo y 2 con placebo). Los sujetos recibieron el fármaco dos veces al día (BID) (cada 12 horas) durante 7 días. Los niveles de dosificación del escilo-inositol fueron 200 mg BID (400 mg/d total), 700 mg BID (1.400 mg/d total), 1.500 mg BID (3.000 mg/d total) y 3.000 mg BID (6.000 mg/d total) administrados cada 12 horas. Se recogieron muestras de sangre de cada sujeto en los días 0, 4, 7 y 12. Se midieron los niveles de ácido úrico en las muestras de sangre y los resultados se muestran en las figuras 1 y 2.

[0075] Las cápsulas de 200 y 500 mg de escilo-inositol eran cápsulas opacas blancas de gelatina blanda sin encefalopatía espongiforme bovina (EEB)/encefalopatía espongiforme transmisible (EET) y no se utilizaron excipientes en el producto acabado. Las cápsulas se suministraron en botellas farmacéuticas blancas oblongas de polietileno de alta densidad (HDPE) de 60 ml con tapones blancos. Cada botella de 60 ml contenía 30 cápsulas de 200 ó 500 mg escilo-inositol.

[0076] Se observó una disminución relacionada con la dosis en los niveles de ácido úrico promedio en los días 4 y 7, que parcialmente se solucionó antes del día 12. El ácido úrico promedio de la línea base para todos los sujetos tratados con escilo-inositol fue de 297,2  $\mu\text{mol/l}$ -5 mg/dl (intervalo normal: 269,6 a 316,2  $\mu\text{mol/l}$ ) y para los pacientes tratados con placebo fue de 270,3  $\mu\text{mol/l}$ . En el día 4, se observaron descensos promedio desde la línea base para todos los grupos de tratamiento con escilo-inositol: 200 mg (-7,9  $\mu\text{mol/l}$ -0,1 mg/dl), 700 mg (-51,5  $\mu\text{mol/l}$ -0,87 mg/dl), 1.500 mg (-70,4  $\mu\text{mol/l}$ -1,2 mg/dl), y 3.000 mg (-83,3  $\mu\text{mol/l}$ -1,4 mg/dl). Se observó una disminución promedio desde la línea base de -9,9  $\mu\text{mol/l}$ -0,1 mg/dl en el grupo con placebo en este punto del tiempo.

[0077] Antes del día 7, continuaron los descensos desde la línea base entre los sujetos tratados con escilo-inositol, pero no fue tan evidente un efecto dosis-respuesta: 200 mg (-25,8  $\mu\text{mol/l}$ ), 700 mg (-70,4  $\mu\text{mol/l}$ ), 1.500 mg (-88,2  $\mu\text{mol/l}$ ), y 3.000 mg (-85,3  $\mu\text{mol/l}$ ). En el día 7, el descenso promedio desde la línea base en los sujetos tratados con placebo fue de -24,5  $\mu\text{mol/l}$ .

[0078] Antes del día 12, se observaron aumentos promedio desde la línea base en ácido úrico en el grupo con 200 mg de escilo inositol (25,8  $\mu\text{mol/l}$ ) y el grupo con placebo (29,0  $\mu\text{mol/l}$ ). Los descensos promedio en los grupos con 700 mg, 1.500 mg y 3.000 mg de escilo-inositol en el día 12 fueron -1,0, -27,8, y -29,7  $\mu\text{mol/l}$ , respectivamente. Los resultados se resumen en las Tablas 2-5.

[0079]

**Tabla 2:** Resumen de los resultados de ácido úrico en la línea base en micromoles por litro.

|                                                                                                                                                                            | Placebo  | 200 mg   | 700 mg   | 1500 mg  | 3000 mg  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| N                                                                                                                                                                          | 9        | 6        | 6        | 6        | 6        |
| Promedio                                                                                                                                                                   | 270,3    | 316,2    | 259,6    | 303,3    | 299,4    |
| SD                                                                                                                                                                         | 67,43    | 108,08   | 104,02   | 76,54    | 51,81    |
| Mediana                                                                                                                                                                    | 285,5    | 318,2    | 258,7    | 279,6    | 300,4    |
| Min, máx                                                                                                                                                                   | 167, 381 | 149, 458 | 161, 410 | 220, 434 | 226, 363 |
| Nota: (1) Línea base para la química del suero es el resultado en el día 0; y (2) cambio de la línea base = valor en el punto de tiempo indicado - valor en la línea base. |          |          |          |          |          |

[0080]

**Tabla 3:** Resumen de los resultados de ácido úrico en día 4 en micromoles por litro.

|                                                                                                                                                                            | Placebo  | 200 mg   | 700 mg   | 1500 mg  | 3000 mg   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| N                                                                                                                                                                          | 9        | 6        | 6        | 6        | 6         |
| Promedio                                                                                                                                                                   | 260,4    | 308,3    | 218,1    | 233,0    | 216,1     |
| SD                                                                                                                                                                         | 69,29    | 106,76   | 86,66    | 52,86    | 44,77     |
| Mediana                                                                                                                                                                    | 243,9    | 330,1    | 175,5    | 237,9    | 226,0     |
| Min, máx                                                                                                                                                                   | 161, 357 | 143, 410 | 143, 351 | 155, 291 | 161, 262  |
| N                                                                                                                                                                          | 9        | 6        | 6        | 6        | 6         |
| Cambio promedio                                                                                                                                                            | -9,9     | -7,9     | -51,5    | -70,4    | -83,3     |
| Cambio SD                                                                                                                                                                  | 30,76    | 33,58    | 36,60    | 50,11    | 20,26     |
| Cambio Mediana                                                                                                                                                             | -5,9     | -11,9    | -62,5    | -71,4    | -83,3     |
| Cambio Min, máx                                                                                                                                                            | -48, 24  | -48, 54  | -101, 0  | -143, 12 | -107, -59 |
| Nota: (1) Línea base para la química del suero es el resultado en el día 0; y (2) cambio de la línea base = valor en el punto de tiempo indicado - valor en la línea base. |          |          |          |          |           |

[0081]

**Tabla 4:** Resumen de los resultados de ácido úrico en el día 7 en micromoles por litro.

|                                                                                                                                                                            | Placebo  | 200 mg   | 700 mg    | 1500 mg   | 3000 mg   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| N                                                                                                                                                                          | 9        | 6        | 6         | 6         | 6         |
| Promedio                                                                                                                                                                   | 258,7    | 290,5    | 199,3     | 215,1     | 214,1     |
| SD                                                                                                                                                                         | 64,06    | 102,29   | 74,17     | 38,26     | 45,61     |
| Mediana                                                                                                                                                                    | 229,0    | 333,1    | 169,5     | 229,0     | 214,1     |
| Min, máx                                                                                                                                                                   | 190, 369 | 143, 387 | 125, 309  | 155, 256  | 149, 268  |
| N                                                                                                                                                                          | 8        | 6        | 6         | 6         | 6         |
| Cambio promedio                                                                                                                                                            | -24,5    | -25,8    | -70,4     | -88,2     | -85,3     |
| Cambio SD                                                                                                                                                                  | 28,87    | 41,15    | 38,81     | 61,86     | 23,39     |
| Cambio Mediana                                                                                                                                                             | -17,8    | -17,8    | -83,3     | -77,3     | -74,4     |
| Cambio Min, máx                                                                                                                                                            | -65, 18  | -77, 18  | -107, -12 | -196, -24 | -131, -71 |
| Nota: (1) Línea base para la química del suero es el resultado en el día 0; y (2) cambio de la línea base = valor en el punto de tiempo indicado - valor en la línea base. |          |          |           |           |           |

[0082]

**Tabla 5:** Resumen de los resultados de ácido úrico en el día 12 en micromoles por litro.

5

|                                                                                                                                                                            | Placebo  | 200 mg   | 700 mg   | 1500 mg  | 3000 mg  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| N                                                                                                                                                                          | 8        | 6        | 6        | 6        | 6        |
| Promedio                                                                                                                                                                   | 312,3    | 342,0    | 268,7    | 275,6    | 269,5    |
| SD                                                                                                                                                                         | 81,12    | 108,75   | 99,20    | 71,14    | 51,40    |
| Mediana                                                                                                                                                                    | 294,4    | 368,8    | 237,9    | 279,6    | 270,6    |
| Min, máx                                                                                                                                                                   | 214, 428 | 184, 476 | 167, 410 | 196, 399 | 208, 345 |
| N                                                                                                                                                                          | 8        | 6        | 6        | 6        | 6        |
| Cambio promedio                                                                                                                                                            | 29,0     | 25,8     | -1,0     | -27,8    | -29,7    |
| Cambio SD                                                                                                                                                                  | 49,91    | 25,14    | 28,00    | 29,06    | 37,24    |
| Cambio Mediana                                                                                                                                                             | 14,9     | 26,8     | 3,0      | -29,7    | -23,8    |
| Cambio Min, máx                                                                                                                                                            | -24, 101 | -12, 59  | -54, 30  | -65, 18  | -83, 18  |
| Nota: (1) Línea base para la química del suero es el resultado en el día 0; y (2) cambio de la línea base = valor en el punto de tiempo indicado - valor en la línea base. |          |          |          |          |          |

[0083] Se utilizó el cambio promedio desde la línea base hasta el día 7 frente a placebo para determinar la significación estadística. El modelo ANCOVA y un test t simple produjeron  $p < 0,003$  para ambos, el intervalo de confianza del 95% (IC) para la diferencia promedio (PLC-TRT) fue (0,34, 1,37), con estimación puntual de 0,85. El ANCOVA se fijó en el cambio de los niveles de ácido úrico en los controles a partir de los niveles iniciales de ácido úrico; el software utilizado fue SAS 9.1.3. El intervalo de confianza no incluía 0 y la diferencia IC del 95% entre el tratamiento y el placebo demostró una significación estadística. La estimación puntual de 0,85 es un parámetro de la población en los sujetos que recibieron dosis. El test t simple no controló las variables.

### 15 Ejemplo 3 - Composición farmacéutica

[0084] Se prepararon cápsulas de escilo-inositol de 250 mg y 500 mg cápsulas con cápsulas opacas grises de gelatina dura sin encefalopatía espongiforme bovina (EEB)/encefalopatía espongiforme transmisible (EET), de liberación inmediata (IR). Se utiliza talco como excipiente en el producto acabado. Además, se prepararon comprimidos IR de 1000 mg de escilo-inositol que comprendían microcristalina, sílice ahumada, estearato de magnesio y un recubrimiento de base alcohol de polivinilo (PVA).

## REIVINDICACIONES

1. Escilo-inositol para utilizar en un método para disminuir los niveles de ácido úrico de un paciente con necesidad del mismo en uno o más tejidos u órganos, sangre, suero, orina o combinaciones de los mismos, que comprende:  
5 administrar al paciente una cantidad eficaz de escilo-inositol para disminuir el nivel de ácido úrico en el paciente en comparación con el nivel de ácido úrico del paciente antes de la administración.
2. Escilo-inositol para utilizar, según la reivindicación 1, en el que el escilo-inositol se administra en combinación con un segundo agente terapéutico.  
10
3. Escilo-inositol para utilizar en un método de tratamiento de un paciente que sufre de una afección asociada con niveles aberrantes de ácido úrico, que comprende:  
15 administrar al paciente una cantidad eficaz de escilo-inositol para disminuir el nivel de ácido úrico en el paciente en comparación con el nivel de ácido úrico del paciente antes de la administración.
4. Escilo-inositol para utilizar, según la reivindicación 3, en el que la afección se selecciona entre gota; un ataque de gota recurrente; tofo gotoso; artritis gotosa; nefropatía gotosa; eclampsia; ateroscleropatía; arterioloscleropatía; síndrome metabólico; enfermedades que implican la formación y la destrucción acelerada de células de la sangre; hiperuricemia; hiperuricemia crónica de la policitemia vera, de metaplasia mieloide, o de discrasia sanguínea; hipertensión; enfermedad cardiovascular; enfermedad coronaria; síndrome de Lesch-Nyhan o Kelley-Seegmiller  
20 siempre que estén presentes los síntomas renales y/o similares a la gota; enfermedad renal; cálculos renales; insuficiencia renal; insuficiencia renal aguda; inflamación de las articulaciones; artritis; urolitiasis; litiasis de urato; síndrome metabólico; plumbismo; hiperparatiroidismo; psoriasis; y sarcoidosis.
5. Escilo-inositol para utilizar en un método de tratamiento de hiperuricemia en un paciente con necesidad del mismo, que comprende:  
25 administrar al paciente una cantidad eficaz de escilo-inositol para disminuir el nivel de ácido úrico en el paciente en comparación con el nivel de ácido úrico del paciente antes de la administración.
6. Escilo-inositol para utilizar, según la reivindicación 5, en el que el nivel de ácido úrico en la sangre del paciente es superior o igual a aproximadamente 360  $\mu\text{M}$ , medido en suero sanguíneo antes de la administración.
7. Escilo-inositol para utilizar, según la reivindicación 5, en el que la afección se selecciona entre ateroscleropatía; arterioloscleropatía; síndrome metabólico; hipertensión; enfermedad cardiovascular; enfermedad coronaria; urolitiasis; y litiasis de urato.  
35
8. Escilo-inositol para utilizar en un método de tratamiento de la gota en un paciente con necesidad del mismo, que comprende:  
40 administrar al paciente una cantidad eficaz de escilo-inositol para disminuir el nivel de ácido úrico en el paciente en comparación con el nivel de ácido úrico del paciente antes de la administración.
9. Escilo-inositol para utilizar en un método de tratamiento de un estado patológico que tiene la hiperuricemia como factor de riesgo en un paciente con necesidad del mismo, que comprende:  
45 administrar al paciente una cantidad eficaz de escilo-inositol para disminuir el nivel de ácido úrico en el paciente en comparación con el nivel de ácido úrico del paciente antes de la administración.
10. Escilo-inositol para utilizar, según la reivindicación 9, en el que el estado patológico se selecciona entre ateroscleropatía; arterioloscleropatía; enfermedad renal; enfermedad cardiovascular; síndrome metabólico; litiasis de urato; e hipertensión.  
50
11. Escilo-inositol para utilizar, según las reivindicaciones 1, 5, 8 ó 9, en el que la cantidad de escilo-inositol administrada varía de aproximadamente 150 mg/día a aproximadamente 7.000 mg/día.
12. Escilo-inositol para utilizar, según las reivindicaciones 1, 5, 8 ó 9, en el que el escilo-inositol se administra en una forma de dosificación unitaria.  
55
13. Escilo-inositol para utilizar, según las reivindicaciones 5, 8 ó 9, en el que la forma de dosificación unitaria se selecciona entre una forma de dosificación de liberación inmediata y una forma de dosificación de liberación prolongada; o en el que la forma de dosificación unitaria comprende 150 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg, 800 mg, 1.000 mg, ó 2.000 mg de escilo-inositol.  
60

Figura 1

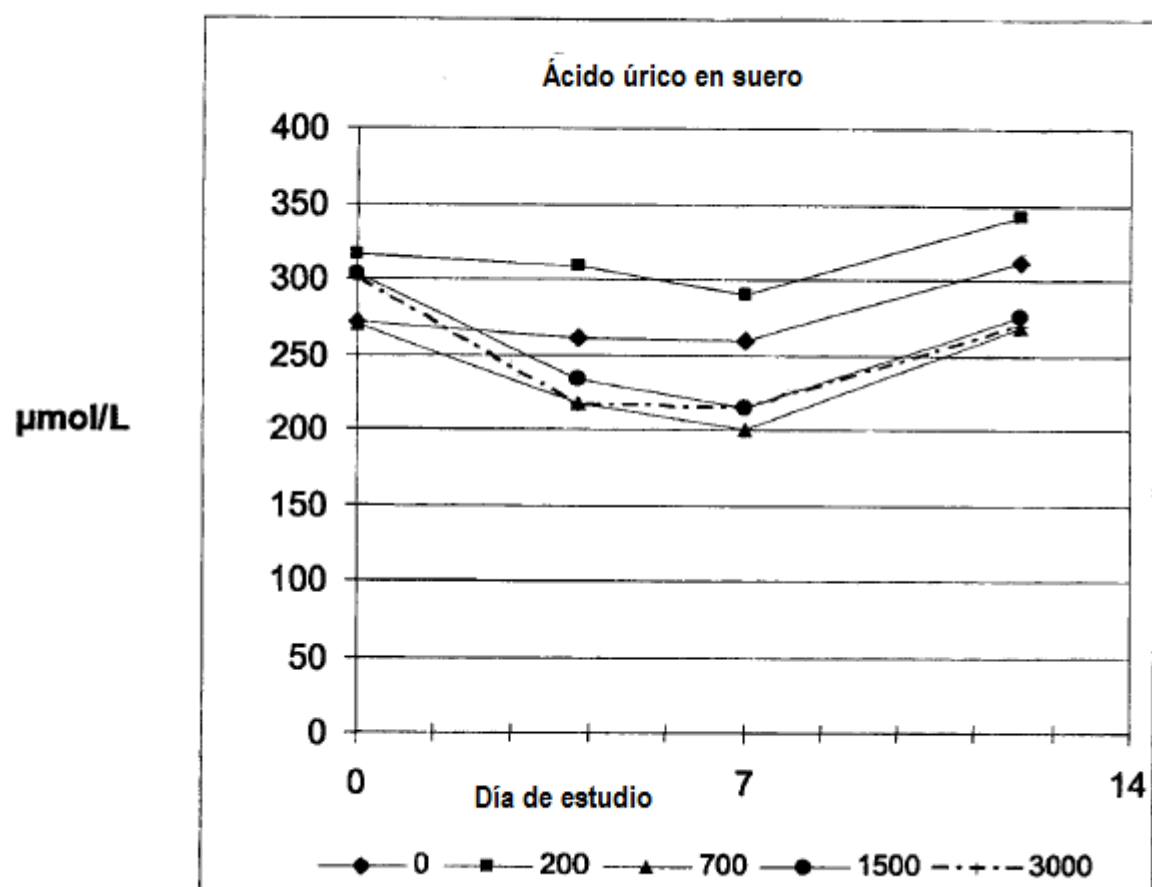


Figura 2

