

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 944**

51 Int. Cl.:

A61K 45/00 (2006.01)

A61K 31/685 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.01.2011 PCT/IL2011/000010**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.07.2011 WO11083467**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.01.2011 E 11731736 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 2521569**

54 Título: **Tratamiento combinado que utiliza VB-201**

30 Prioridad:

15.12.2010 US 423112 P

04.10.2010 US 389318 P

07.06.2010 US 351975 P

07.01.2010 US 282250 P

05.01.2010 US 292226 P

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

15.02.2018

73 Titular/es:

**VASCULAR BIOGENICS LTD. (100.0%)
6 Jonathan Netanyahu Street
60376 Or Yehuda, IL**

72 Inventor/es:

**COHEN, YAEL;
YACOV, NIVA y
BREITBART, EYAL**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 654 944 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

Tratamiento combinado que utiliza VB-201

Campo y antecedentes de la invención

5 La presente invención, en algunas de sus realizaciones, se refiere al campo de la farmacología y más especialmente, a nuevas dosis, regímenes de tratamiento y usos terapéuticos del fosfolípido oxidado VB-201.

Los fosfolípidos oxidados se han descrito previamente como útiles en el tratamiento de enfermedades tales como, por ejemplo, enfermedades cardiovasculares, enfermedades cerebrovasculares y enfermedades y trastornos inflamatorios.

10 La solicitud de patente internacional nº PCT/IL2004/000453 (publicación nº WO 04/106486), por el presente cesionario, describe lípidos oxidados para la prevención y el tratamiento de la inflamación asociada con lípidos endógenos oxidados. Un ejemplo de dicho compuesto se describe y se conoce como CI-201 (1-hexadecil-2-(4'-carboxibutil)-glicerol-3-fosfocolina, también denominado en la técnica como VB-201).

La solicitud de patente internacional nº PCT/IL01/01080 (publicación nº WO 02/41827), por el presente cesionario, describe lípidos oxidados para la prevención y el tratamiento de la aterosclerosis y enfermedades relacionadas.

15 Las solicitudes de patente internacional nº PCT/IL2004/000453 y PCT/IL01/01080 describen la administración conjunta de un lípido oxidado con una estatina.

20 Las estatinas, que también se conocen en la técnica como inhibidores de HMG-CoA reductasa, son una clase de fármacos utilizados para reducir las concentraciones de colesterol al inhibir la enzima HMG-CoA reductasa, que desempeña una función importante en la producción de colesterol. Las estatinas se administran ampliamente para tratar enfermedades cardiovasculares y para evitar el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en pacientes que presentan factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares, tales como concentraciones elevadas de colesterol, diabetes y/o presión arterial alta. La administración de estatinas reduce los episodios coronarios principales en un 27% a un 37% (frente a placebo) [*Lancet* 2002, 350:7-22; *Lancet* 1995, 333:1301-1307; *Lancet* 1994, 344:1383-1389; *Lancet* 2003, 361:1149-1157; *Lancet* 2004, 364:685-696].

25 Las estatinas se asocian con varios efectos secundarios adversos, principalmente concentraciones elevadas en sangre de enzimas hepáticas y problemas musculares moderados (p. ej., mialgia, calambres musculares), pero también problemas gastrointestinales, polineuropatía y problemas musculares relativamente graves, como miositis, miopatía y rabdomiólisis (que pueden conducir a insuficiencia renal aguda). Además, el nivel de estatinas en el cuerpo se eleva por el consumo de pomelo. En vista de la toxicidad de las estatinas, se recomienda a los pacientes
30 sometidos a tratamiento con estatinas que eviten el consumo de pomelo.

Las estatinas se han administrado en combinación con fibratos, otra clase de fármacos hipolipemiantes. Sin embargo, dicho tratamiento combinado se asocia con un riesgo significativamente elevado de problemas musculares, incluida la rabdomiólisis.

35 El acetato de glatirámico (comercializado como Copaxone®) es un polímero inmunomodulador aleatorio de ácido glutámico, lisina, alanina y tirosina, que se usa para tratar la esclerosis múltiple. El acetato de glatirámico también es eficaz en modelos experimentales enfermedades inflamatorias como la colitis y el paludismo cerebral, y está siendo sometido a ensayos clínicos para el tratamiento de la degeneración macular seca asociada a la edad.

40 La técnica anterior adicional incluye las solicitudes de patente internacional nº PCT/IL05/000735 (Publicación nº WO 06/006161), PCT/IL02/00005 (Publicación nº WO 02/053092) y PCT/IL08/000013 (Publicación nº WO 08/084472), siendo todas también por el presente cesionario. Además, el documento US 2008/0261865 describe lípidos oxidados sintéticos y métodos que utilizan lípidos oxidados para el tratamiento y prevención de una inflamación relacionada con un líquido oxidado endógeno.

Compendio de la invención

La presente invención proporciona lo siguiente:

45 1. VB-201, 1-hexadecil-2-(4'-carboxibutil)-glicerol-3-fosfocolina, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno inflamatorio, en donde una cantidad terapéuticamente eficaz de VB-201 debe ser administrada por vía oral a un paciente humano que lo necesita, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz de VB-201 es una dosis diaria de 160 mg, en donde la posología diaria se efectúa administrando una forma farmacéutica unitaria que comprende 40 mg u 80 mg de VB-201 varias veces al día en diferentes momentos durante
50 el día.

2. VB-201 para el uso del punto 1, en donde la posología diaria se efectúa administrando dos formas farmacéuticas unitarias, cada una de las cuales comprende 80 mg de VB-201, en diferentes momentos durante el día.

3. VB-201 para el uso del punto 1 o 2, en donde la enfermedad o trastorno inflamatorio es

55 (i) una enfermedad o trastorno gastrointestinal inflamatorio seleccionado del grupo que consiste en colitis, ileítis, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria crónica, síndrome inflamatorio del intestino,

celiaquía, una úlcera, una úlcera en la piel, una úlcera de decúbito, una úlcera gástrica, una úlcera péptica, una úlcera bucal, una úlcera nasofaríngea, una úlcera esofágica, una úlcera duodenal y una úlcera gastrointestinal,

- 5 (ii) una enfermedad o trastorno autoinmunitario seleccionado del grupo que consiste en artritis reumatoide crónica, artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso diseminado, esclerodermia, enfermedad mixta del tejido conectivo, poliarteritis nudosa, polimiositis/dermatomiositis, síndrome de Sjögren, enfermedad de Bechet, esclerosis múltiple, diabetes autoinmunitaria, enfermedad de Hashimoto, mixedema primario, anemia perniciosa, miastenia grave, hepatitis activa crónica, anemia hemolítica autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica idiopática, uveítis, vasculitis y trombocitopenia inducida por heparina,
- 10 (iii) una enfermedad o trastorno inflamatorio cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en enfermedades o trastornos oclusivos, aterosclerosis, una valvulopatía cardíaca, estenosis, reestenosis, estenosis intra-stent (dentro de la endoprótesis vascular), infarto de miocardio, arteriopatía coronaria, síndromes coronarios agudos, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho, isquemia de miocardio, trombosis, granulomatosis de Wegener, arteritis de Takayasu, síndrome de Kawasaki, enfermedad o trastorno autoinmunitario antifactor VIII, vasculitis microvascular necrosante, polivascultis microscópica, síndrome de Churg y Strauss, glomerulonefritis necrosante focal pauci-inmune, glomerulonefritis semilunar, síndrome antifosfolípídico, insuficiencia cardíaca inducida por anticuerpos, púrpura trombocitopénica, anemia hemolítica autoinmunitaria, autoinmunidad cardíaca, enfermedad o trastorno de Chagas y autoinmunidad de linfocitos T anti-cooperadores,
- 15 (iv) una enfermedad o trastorno cerebrovascular inflamatorio seleccionado del grupo que consiste en embolia cerebral, inflamación cerebrovascular, hemorragia cerebral e insuficiencia arterial vertebral, o
- (v) una enfermedad o trastorno vascular periférico seleccionado del grupo que consiste en gangrena, vasculopatía diabética, enfermedad isquémica intestinal, trombosis, retinopatía diabética y nefropatía diabética.
- 25 4. VB-201 para el uso del punto 1 o 2, en donde la enfermedad o trastorno inflamatorio es la colitis.
5. VB-201 para el uso del punto 1 o 2, en donde la enfermedad o trastorno cardiovascular inflamatorio es la aterosclerosis.
6. VB-201 para el uso del punto 1 o 2, en donde la enfermedad o trastorno cardiovascular inflamatorio es el síndrome coronario agudo.
- 30 7. VB-201 para el uso del punto 1 o 2, en donde la enfermedad o trastorno cardiovascular inflamatorio es la angina de pecho.
8. VB-201 para el uso del punto 1 o 2, en donde la enfermedad o trastorno cerebrovascular inflamatorio es la embolia cerebral.
9. VB-201 para el uso de uno cualquiera de los puntos 1 a 8, en donde una cantidad terapéuticamente eficaz de acetato de glatirámico debe administrarse conjuntamente con VB-201.
- 35 10. VB-201 para el uso del punto 9, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz de acetato de glatirámico está comprendida en el intervalo de 2 a 200 mg/día.
11. VB-201 para el uso del punto 1, en donde la enfermedad o trastorno inflamatorio es una enfermedad o trastorno proliferativo.
- 40 12. VB-201 para uso del punto 11, en donde la enfermedad o trastorno proliferativo es el cáncer.

Breve descripción de los dibujos

El archivo de la patente o solicitud contiene al menos un dibujo ejecutado en color. La Oficina proporcionará copias de esta publicación de patente o solicitud de patente con dibujos a color previa solicitud y pago de la tarifa necesaria.

- 45 Algunas realizaciones de la invención se describen en la presente memoria, a modo de ejemplo solamente, con referencia a los dibujos adjuntos. Con referencia específica ahora a los dibujos en detalle, se destaca que los detalles mostrados son a modo de ejemplo y para los fines de una exposición ilustrativa de las realizaciones de la invención. A este respecto, la descripción tomada con los dibujos hace evidente para los expertos en la técnica cómo pueden llevarse a la práctica las realizaciones de la invención.

En los dibujos:

- 50 La FIG. 1 es un gráfico que muestra el efecto de 2,5 mg/kg de atorvastatina y 4 mg/kg de VB-201, sola o en combinación, en áreas de lesión en la aorta de conejos alimentados con una dieta rica en colesterol;
- la FIG. 2 es un gráfico que muestra la supervivencia de ratones tratados con 0,04, 0,4 o 4 mg/kg de VB-201, 2 mg por acetato de glatirámico de ratón o PBS (con etanol al 0,5%), en función del tiempo después de la provocación de colitis con sulfato sódico dextrano (DSS); supervivencia de ratones tratados con PBS o sin tratamiento (ninguno) sin recibir DSS se muestra como referencia;
- 55

la Fig. 3 es un gráfico que muestra el índice de actividad de la enfermedad (DAI) de ratones tratados con 0,04, 0,4 o 4 mg/kg de VB-201, 2 mg por acetato de glatirámero de ratón o PBS (con etanol al 0,5%), en función del tiempo después de provocar la colitis con DSS; DAI de ratones tratados con PBS o sin tratamiento (ninguno) sin recibir DSS se muestra como referencia (el período de tiempo experimental se divide en fases agudas y crónicas de la enfermedad);

la Fig. 4 es un gráfico que muestra la longitud del colon de ratones tratados con 0,04, 0,4 o 4 mg/kg de VB-201, 2 mg por acetato de glatirámero de ratón o PBS (con etanol al 0,5%) 39 días después de provocar colitis con DSS; la longitud del colon de ratones tratados con PBS o sin tratamiento (sanos) sin recibir DSS se muestra como referencia ($p = 0,058$ para 0,04 mg/kg de VB-201 con respecto al tratamiento con PBS en ratones que reciben DSS);

la Fig. 5 es un gráfico que muestra la relación peso/longitud del colon de ratones tratados con 0,04, 0,4 o 4 mg/kg de VB-201, 2 mg por ratón de acetato de glatirámero o PBS (con etanol al 0,5%) 39 días después de la provocación de colitis con DSS; la relación peso/longitud del colon de ratones tratados con PBS o sin tratamiento (sanos) sin recibir DSS se muestra como referencia (se indican los valores de p con respecto a los ratones que reciben DSS y PBS); y

la Fig. 6 es un gráfico que muestra la longitud del colon de ratones tratados con 0,4 mg/kg de VB-201 y/o 2 mg por ratón de acetato de glatirámero o PBS (con etanol al 0,5%) 39 días después de la provocación de colitis con DSS; la longitud del colon de ratones tratados con PBS o sin tratamiento (sanos) sin recibir DSS se muestra como referencia (se indican los valores de p con respecto a los ratones que reciben DSS y PBS).

Descripción de realizaciones específicas de la invención

La presente invención, en alguna de sus realizaciones, se refiere al campo de la farmacología y más especialmente a nuevas posologías, regímenes de tratamiento y usos terapéuticos del fosfolípido oxidado VB-201.

Los principios y el funcionamiento de la presente invención se pueden entender mejor con referencia a las figuras y descripciones adjuntas.

VB-201 (también citado en la presente memoria y en la técnica como CI-201) ha demostrado ser una promesa considerable como agente terapéuticamente activo en diversos modelos *in vitro* y modelos animales *in vivo* de afecciones inflamatorias.

En un intento de mejorar el tratamiento de enfermedades y trastornos inflamatorios, los presentes inventores han estudiado en detalle los efectos y el mecanismo de acción de VB-201 cuando se administra en combinación con agentes antiinflamatorios adicionales en modelos *in vivo*. Los protocolos de estos ensayos se describen en detalle en el apartado Ejemplos más adelante. En base a los datos obtenidos en los estudios realizados, los presentes inventores han desarrollado regímenes y metodologías de tratamiento mejorados.

Haciendo referencia ahora a los dibujos y tablas, la tabla 1 demuestra que la atorvastatina reduce las concentraciones de colesterol, mientras que la VB-201 no tiene ningún efecto sobre las concentraciones de colesterol, en contraste con el efecto terapéutico de la atorvastatina. La figura 1 demuestra que aunque VB-201 no redujo claramente las concentraciones de colesterol, VB-201 aumenta de manera sorprendente y sinérgica la capacidad de estatinas para inhibir el crecimiento de las lesiones. La tabla 2 demuestra que la atorvastatina aumenta las concentraciones de las enzimas hepáticas SGPT y la fosfatasa alcalina, mientras que VB-201 no aumenta las concentraciones de las enzimas hepáticas e incluso puede atenuar los aumentos inducidos por la atorvastatina de las concentraciones de fosfatasa alcalina.

Las figuras 2 y 3 demuestran que el acetato de glatirámero fue particularmente eficaz inmediatamente después del inicio de la administración en un modelo de colitis de ratón, mientras que VB-201 fue especialmente eficaz a largo plazo. Estos resultados indican que el acetato de glatirámero y VB-201 tienen diferentes efectos terapéuticos que pueden complementarse entre sí sinérgicamente.

Las figuras 4 y 5 demuestran que VB-201 y el acetato de glatirámero tienen efectos inflamatorios parcialmente inversos en un modelo de colitis de ratón. La figura 6 demuestra que la administración conjunta de VB-201 y acetato de glatirámero revierte los efectos inflamatorios en un grado mayor que la suma de los efectos de la administración de VB-201 y acetato de glatirámero solos. Las figuras 4 y 5 demuestran además que el efecto terapéutico de VB-201 no depende de la dosis a las dosis administradas, y por lo tanto no se puede potenciar mediante la administración de dosis mayores. Esto confirma además que el efecto terapéutico potenciado observado con la administración conjunta de VB-201 y acetato de glatirámero no es simplemente un efecto aditivo.

Por lo tanto, los resultados presentados en la presente memoria demuestran que VB-201 puede mejorar favorablemente los efectos terapéuticos de las estatinas y otros fármacos hipolipemiantes (p. ej., fibratos, niacina, secuestrantes de ácidos biliares, ezetimiba, fitosteroles, orlistat, inhibidores de CETP, inhibidores de escualeno sintasa y otros fármacos para reducir las concentraciones de colesterol como se detalla a continuación) de una manera sorprendente y sinérgica, sin una potenciación correspondiente de efectos secundarios adversos, y puede incluso reducir sorprendentemente los efectos secundarios adversos causados por estatinas y/o otros fármacos hipolipemiantes. Por lo tanto, VB-201 tiene un efecto potenciador y ahorrador sobre la dosis de estatina (es decir, reduce la dosis necesaria) requerida para un tratamiento eficaz (p. ej., de enfermedad cardiovascular). En base a estos descubrimientos, los presentes inventores han ideado mejores regímenes que utilizan el efecto ahorrador de VB-201 en el contexto de la administración de estatinas (el efecto ahorrador de estatinas de VB-201) y/o la

administración de otros fármacos hipolipemiantes.

Por lo tanto, se describe:

5 un método para tratar una enfermedad cardiovascular. El método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una estatina a un paciente que lo necesita, determinando un grado de sensibilidad del paciente a la cantidad terapéuticamente eficaz de estatinas, para determinar de ese modo si el paciente no es completamente sensible a la cantidad terapéuticamente eficaz, y, si se determina que el paciente no es completamente sensible a la cantidad terapéuticamente eficaz de la estatina, administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de VB-201.

10 A un paciente se le puede administrar una estatina en base a las instrucciones de un médico, que pueden basarse en cualquier combinación de diversos factores, tales como concentraciones elevadas de colesterol LDL en el plasma y/o concentraciones elevadas de triglicéridos, concentraciones bajas de colesterol HDL, presión arterial alta y/o antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular.

15 En la presente memoria, la frase "cantidad terapéuticamente eficaz" indica una dosis de un principio activo (por ejemplo, estatina) que se espera, basándose en, p. ej., estudios y prácticas clínicas, por un experto en la técnica (por ejemplo, un médico) para proporcionar, en al menos una parte de los pacientes que reciben dicha dosis, un efecto terapéutico para el que está indicado el principio activo, por ejemplo, reducir la concentración de colesterol (p. ej., cuando el principio activo es una estatina).

20 Debe apreciarse que no necesariamente se espera que una cantidad terapéuticamente eficaz proporcione una respuesta completa, como esta expresión se emplea en la presente memoria. Debe apreciarse además que debido a que diferentes pacientes a menudo responden de diferentes maneras a agentes terapéuticos, una cantidad terapéuticamente eficaz normalmente utilizada puede, en algunos pacientes, no proporcionar ningún efecto terapéutico en absoluto.

Opcionalmente, el procedimiento comprende evaluar una respuesta del paciente a la cantidad administrada de estatinas, con objeto de determinar a continuación si el paciente es completamente sensible.

25 La evaluación de la respuesta puede comprender cualquier evaluación médica (p. ej., examen físico, pruebas bioquímicas) para evaluar la enfermedad cardiovascular (p. ej., evaluar la presencia y/o evolución de la enfermedad) y/o una actividad de la estatina (incluidas las actividades terapéuticas y no terapéuticas de las estatinas).

30 En la presente memoria, el término "sensible" se refiere a un efecto terapéuticamente beneficioso en el paciente en respuesta a la administración de la estatina. Un paciente se considera "totalmente sensible" si la respuesta consigue un efecto deseado que es conocido en la técnica por que puede obtenerse mediante administración de la estatina. Un paciente que no es completamente sensible puede ser un paciente en el que no se observó respuesta sustancial (p. ej., la administración de estatinas no tuvo efecto terapéutico) o un paciente en el que se observó una respuesta, pero no se logró el efecto deseado (p. ej. el efecto terapéutico fue demasiado pequeño).

35 La evaluación de la sensibilidad puede comprender un análisis de sangre. Ejemplos de marcadores bioquímicos que se pueden utilizar para determinar la sensibilidad a la administración de una estatina incluyen, sin limitación, las concentraciones de hs-CRP, las concentraciones de colesterol lipoproteína de baja densidad (LDL), las concentraciones de Lp-PLA₂ (fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína), las concentraciones de apolipoproteína B100 (APOB100), las concentraciones de apolipoproteína A (APOA), las concentraciones de triglicéridos, las concentraciones de lipoproteína(a), las concentraciones de colesterol lipoproteína de alta densidad (HDL) y las concentraciones de colesterol total.

40 El término "hs-CRP" se refiere a un análisis de alta sensibilidad para proteínas C-reactiva (CRP), que es bien conocido en la técnica. Este ensayo es el método preferido para determinar las concentraciones de PCR en un paciente, ya que la alta sensibilidad permite la detección de bajas concentraciones sanguíneas bajas y pequeñas diferencias en las concentraciones de PCR. La frase "concentración de hs-CRP" en la presente memoria se refiere a una concentración de CRP, determinada por análisis de hs-CRP, o cualquier técnica equivalente empleada por un experto en la técnica.

En algunas realizaciones, se considera que un paciente es completamente sensible cuando no hay reducción de colesterol, como se determina, por ejemplo, por medición del colesterol total y/o LDL (p. ej., según se describe en la presente memoria).

50 Se puede considerar que un paciente es completamente sensible cuando se reduce el colesterol, pero no hay reducción de las concentraciones de hs-CRP (según se describe en la presente memoria).

Se puede considerar que un paciente no es completamente sensible cuando se reducen las concentraciones de colesterol y hs-CRP (p. ej., según se describe en la presente memoria), pero el paciente presenta signos de evolución de la enfermedad cardiovascular.

55 Opcionalmente, la sensibilidad completa se determina cuantitativamente, en donde uno o más parámetros están por encima (o por debajo) de un nivel umbral seleccionado. Alternativamente o además, la sensibilidad completa se determina cuantitativamente, en donde un cambio en uno o más parámetros es de al menos un grado seleccionado, por ejemplo una reducción (o aumento) de al menos un porcentaje seleccionado (p. ej., 50%).

Por ejemplo, las estatinas se usan normalmente para reducir las concentraciones de colesterol en el plasma, especialmente las concentraciones de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL), aunque las concentraciones de colesterol total también se usan con frecuencia como marcador.

5 Por lo tanto, el efecto deseado en el contexto de la administración de estatinas es opcionalmente una reducción de las concentraciones de colesterol en el plasma (p. ej., colesterol LDL, colesterol total). Opcionalmente, se determina un grado de sensibilidad mediante un grado de reducción de las concentraciones de colesterol en el plasma (p. ej., colesterol LDL, colesterol total).

10 Por lo tanto, un paciente no completamente sensible a un tratamiento con estatinas es opcionalmente un paciente que tiene una concentración elevada de colesterol en el plasma (p. ej., una concentración superior al criterio de valoración deseado para el paciente), opcionalmente una concentración elevada de colesterol LDL en el plasma, y en el que el tratamiento con estatinas no redujo la concentración de colesterol en el plasma ni redujo la concentración de colesterol en el plasma, pero no hasta el criterio de valoración deseado.

15 El criterio de valoración deseado para el paciente se puede seleccionar opcionalmente según el grado aparente de riesgo de episodios cardiovasculares en el paciente, según lo evalúa un facultativo experto de acuerdo con los criterios empleados en la técnica. El grado de riesgo puede determinarse, por ejemplo, en función de si el paciente ha tenido previamente un ataque cardíaco, embolia cerebral y/o aneurisma aórtico, así como la presencia de factores de riesgo reconocidos (p. ej., presión arterial alta, síndrome metabólico, alimentación escasa, estilo de vida sedentario, vejez, tabaquismo, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, embarazo, menopausia, diabetes y determinadas afecciones de la tiroides).

20 Un criterio de valoración deseado en un paciente puede cambiar opcionalmente con el tiempo, por ejemplo, si hay un cambio en el riesgo aparente del paciente de episodios cardiovasculares. Un criterio de valoración deseado puede cambiarse, por ejemplo, basándose en las instrucciones de un médico que trate al paciente.

Además, la eficacia de una estatina en un paciente puede determinarse controlando un marcador de enfermedad cardiovascular, tal como las concentraciones séricas de hs-CRP.

25 Por lo tanto, el efecto deseado es opcionalmente una reducción de las concentraciones de CRP en el suero, y opcionalmente una reducción tanto del colesterol LDL en el suero como de las concentraciones de CRP en el suero. Opcionalmente, se determina un grado de sensibilidad mediante un grado de reducción de las concentraciones de CRP en el suero.

30 Un paciente que no es completamente sensible puede caracterizarse por concentraciones séricas de CRP de al menos un nivel umbral seleccionado. Opcionalmente, el nivel umbral es 1,1 mg/l. Opcionalmente, el nivel umbral es 2 mg/l.

Un paciente que no es completamente sensible puede caracterizarse por concentraciones de colesterol LDL en el plasma (p. ej., concentraciones en ayunas) de al menos un nivel umbral seleccionado.

35 El nivel umbral puede seleccionarse opcionalmente según el riesgo de cada paciente para la enfermedad cardiovascular (p. ej., de acuerdo con los criterios normalmente utilizados por los médicos).

Por lo tanto, por ejemplo, en pacientes de alto riesgo, el nivel umbral de LDL es opcionalmente de aproximadamente 70 mg/dl. Los ejemplos de pacientes de alto riesgo incluyen pacientes que ya han tenido un ataque cardíaco o una embolia cerebral, así como una afección adicional como síndrome metabólico, presión arterial alta y/o tabaquismo.

40 En pacientes diagnosticados con diabetes, el nivel umbral de LDL está opcionalmente en un intervalo de aproximadamente 70 mg/dl a aproximadamente 80 mg/dl (p. ej., 70 mg/dl, 80 mg/dl).

En pacientes que ya han tenido un episodio vascular, o que han demostrado aterosclerosis, arteriopatía coronaria (EAC) u otra enfermedad vascular, tales como arteriopatía carótida, arteriopatía periférica o un aneurisma aórtico abdominal previo, el nivel umbral de LDL es opcionalmente de aproximadamente 100 mg/dl.

45 Para pacientes de menor riesgo, el nivel umbral puede estar opcionalmente, por ejemplo, en un intervalo de aproximadamente 100 a 190 mg/dl. Opcionalmente, el nivel umbral está en un intervalo de aproximadamente 100-130 mg/dl (p. ej., aproximadamente 100 mg/dl, aproximadamente 130 mg/dl) para un paciente que tiene dos o más factores de riesgo descritos en la presente memoria. Opcionalmente, el nivel umbral está en un intervalo de aproximadamente 130 -190 mg/dl (p. ej., aproximadamente 130 mg/dl, aproximadamente 160 mg/dl, aproximadamente 190 mg/dl) para un paciente que no tiene más de un factor de riesgo de este tipo.

50 Un paciente que no es completamente sensible se puede caracterizar por concentraciones de LDL en el plasma que no disminuyen tras la administración de estatinas, o que disminuyen en menos de un porcentaje seleccionado (p. ej., 20%, 30%, 40%, 50%). El porcentaje seleccionado se puede seleccionar de acuerdo con el riesgo individual del paciente para enfermedad cardiovascular. Por lo tanto, en pacientes de alto riesgo (p. ej., como se describe en la presente memoria), el porcentaje seleccionado es opcionalmente 50%, y para pacientes diabéticos, el porcentaje seleccionado es opcionalmente aproximadamente 35%. Para pacientes de menor riesgo, el porcentaje es opcionalmente menor.

Un paciente que no es completamente sensible puede caracterizarse por concentraciones plasmáticas de colesterol

LDL (p. ej., concentraciones en ayunas) de al menos un nivel umbral seleccionado (p. ej., como se describe en la presente memoria) o concentraciones de LDL en el plasma que no disminuyen en al menos un porcentaje seleccionado (p. ej., 50%).

5 Por ejemplo, en pacientes de alto riesgo (p. ej., como se describe en la presente memoria), un paciente se considera opcionalmente no totalmente sensible a menos que las concentraciones de LDL en el plasma disminuyan en al menos 50%, y hasta un nivel por debajo de 70 mg/dl.

En otro ejemplo, un paciente diabético se considera opcionalmente no totalmente sensible a menos que las concentraciones de LDL en el plasma disminuyan al menos en un 35%, y hasta un nivel por debajo de 70-80 mg/dl.

10 Las concentraciones de LDL se pueden evaluar por cualquier método normalmente usado en la técnica, incluido la medición directa, y a partir de la medición de otros parámetros, como se realiza normalmente en la técnica. Por ejemplo, la concentración de colesterol LDL se puede estimar mediante la fórmula:

$$[\text{colesterol LDL}] = [\text{colesterol total}] - [\text{colesterol HDL}] - (0,2 \times [\text{triglicéridos}])$$

15 Un paciente que no es completamente sensible puede caracterizarse por concentraciones de Lp-PLA₂ de al menos un nivel umbral seleccionado. Opcionalmente, el nivel umbral es al menos aproximadamente 200 mg/dl (p. ej., aproximadamente 200 mg/dl, aproximadamente 235 mg/dl).

Un paciente que no es completamente sensible puede caracterizarse por concentraciones de apolipoproteína B100 de al menos un nivel umbral seleccionado. Opcionalmente, el nivel umbral es al menos aproximadamente 125 mg/dl (p. ej., 125 mg/dl).

20 Un paciente que no es completamente sensible puede caracterizarse por concentraciones de apolipoproteína A por debajo de un nivel umbral seleccionado. Opcionalmente, el nivel umbral es de aproximadamente 100 mg/dl o menos (p. ej., 100 mg/dl).

Un paciente que no es completamente sensible se puede caracterizar por concentraciones de triglicéridos en la sangre de al menos un nivel umbral seleccionado. Opcionalmente, el nivel umbral es al menos aproximadamente 150 mg/dl (p. ej., 150 mg/dl).

25 Un paciente que no es completamente sensible se puede caracterizar por concentraciones de lipoproteína(a) de al menos un nivel umbral seleccionado. Opcionalmente, el nivel umbral es al menos aproximadamente 14 mg/dl (p. ej., 14 mg/dl) y opcionalmente al menos aproximadamente 30 mg/dl (p. ej., aproximadamente 30 mg/dl, aproximadamente 50 mg/dl).

30 Un paciente que no es completamente sensible puede caracterizarse por concentraciones de colesterol lipoproteína de alta densidad (HDL) por debajo de un nivel umbral seleccionado. Opcionalmente, el nivel umbral es aproximadamente 60 mg/dl o menos, y opcionalmente 55 mg/dl o menos en mujeres (p. ej., aproximadamente 55 mg/dl, aproximadamente 50 mg/dl), y opcionalmente 45 mg/dl o menos en pacientes femeninos (p. ej., aproximadamente 45 mg/dl, aproximadamente 40 mg/dl).

35 Un paciente que no es completamente sensible puede caracterizarse por concentraciones de colesterol plasmático total de al menos un nivel umbral seleccionado. Opcionalmente, el nivel umbral es de al menos 200 mg/dl (p. ej., 200 mg/dl).

Las concentraciones umbral descritas en la presente memoria se pueden seleccionar opcionalmente según el riesgo de cada paciente para la enfermedad cardiovascular.

40 Cuando se considera que un paciente no es completamente sensible en base a más de uno de cualquiera de los criterios descritos en la presente memoria, el paciente se considera opcionalmente no completamente sensible siempre que se cumpla al menos un criterio. Alternativamente, el paciente se considera que no es completamente sensible solo cuando se cumple cada criterio.

De este modo, VB-201 se administra específicamente a un paciente que es particularmente probable que se beneficie de VB-201, p. ej., un paciente que no es completamente sensible a la administración de la estatina sola.

45 La administración de una estatina descrita en la presente memoria puede comprender cualquier dosis de estatina.

50 El método puede comprender además determinar si un paciente es vulnerable a un efecto adverso de una dosis de estatinas mayor que la cantidad terapéuticamente eficaz administrada como se describe en la presente memoria. Opcionalmente, la cantidad terapéuticamente eficaz de VB-201 descrita en la presente memoria se administra al paciente que no es completamente sensible a la cantidad de estatinas administrada, y que es vulnerable al efecto adverso de una dosis de estatinas mayor que la cantidad terapéuticamente eficaz administrada descrita en la presente memoria.

Por lo tanto, VB-201 se administra a un paciente que es particularmente probable que se beneficie de VB-201 (p. ej., un paciente que no es completamente sensible a la administración de la estatina sola) y que no puede tratarse eficazmente aumentando la dosis de estatinas, sin crear un riesgo grave de un efecto adverso.

55 La determinación de si el paciente es vulnerable a un efecto adverso puede hacerse administrando una dosis de

estatinas al paciente e identificando un efecto adverso en el paciente, determinando así que el paciente es vulnerable a un efecto adverso de dicha dosificación de estatinas. La dosificación de estatinas administrada al paciente puede reducirse a continuación (p. ej., en al menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%) la cantidad terapéuticamente eficaz descrita en la presente memoria.

- 5 Opcionalmente, la dosis se reduce hasta alcanzar un nivel para el que no se observa un efecto adverso.

Alternativamente, la dosis se reduce a un nivel para el que se observa un efecto adverso leve.

Los ejemplos de episodios adversos relevantes que pueden ser causados por estatinas incluyen, sin limitación, concentraciones elevadas en la sangre de una o más enzimas hepáticas, mialgia, calambres musculares, polineuropatía, miositis, miopatía, rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda.

- 10 Debe apreciarse que algunos episodios adversos (p. ej., episodios adversos relativamente no dañinos) pueden considerarse opcionalmente solo al alcanzar un cierto grado de gravedad. Por ejemplo, los calambres musculares leves (p. ej., calambres musculares que no reducen significativamente la calidad de vida) y los aumentos moderados en las concentraciones de enzimas hepáticas (p. ej., aumentos que no indican daño significativo para la salud del paciente) pueden considerarse opcionalmente episodios adversos, mientras que los calambres musculares graves y los aumentos drásticos en las enzimas hepáticas se considerarían episodios adversos. Está dentro de las capacidades de un experto en la técnica determinar cuándo un efecto adverso es grave (p. ej., que indica un riesgo significativo para la salud y/o calidad de vida del paciente).

- 20 Se puede determinar que el paciente es vulnerable a un efecto adverso de una dosis de estatinas mayor que la cantidad terapéuticamente eficaz administrada, cuando la cantidad administrada está cerca o en una dosis máxima aceptable de la estatina (p. ej., en un intervalo de 50% al 100% de la dosis máxima aceptable descrita en la presente memoria).

- 25 La estatina puede administrarse a una dosis que se dispara cuando se determina que el paciente no es completamente sensible a la dosis, de modo que si el paciente no es completamente sensible a cualquiera de las dosis crecientes, eventualmente se alcanza un punto para el cual un aumento adicional se considera indeseable, por ejemplo, si un aumento adicional daría como resultado una dosis superior a una dosis máxima aceptable.

- 30 En la presente memoria una "dosis máxima aceptable" se refiere a la dosis mayor reconocida como aceptable para administración, por ejemplo, la dosis mayor para la que no se esperan episodios adversos o se espera que estén a un nivel que sea aceptable para el tratamiento de un paciente. El nivel máximo aceptable puede depender opcionalmente de la edad, sexo, enfermedad (p. ej., la gravedad de la enfermedad que se está tratando, la gravedad del efecto secundario adverso y/o el estado general de salud del paciente y el efecto de un efecto secundario opcional sobre el mismo), el perfil genético y/o el origen étnico del paciente.

El nivel máximo aceptable puede determinarse opcionalmente en función de la bibliografía publicada (p. ej., libros de texto médicos, revistas médicas), reglamentos (por ejemplo, regulaciones hospitalarias, regulaciones gubernamentales) y/o asesoramiento de una organización o agencia reconocida.

- 35 Opcionalmente, la dosis máxima aceptable es una dosis máxima recomendada de una organización o agencia reconocida (p. ej., la U.S. Food and Drug Administration (FDA) y/o la Agencia Europea de Medicamentos).

Cuando dicha organización o agencia recomienda un intervalo de dosis, la "dosis máxima recomendada" se refiere a la dosis mayor en el intervalo, y cuando se recomienda una dosis única, la "dosis máxima recomendada" se refiere a la dosis recomendada.

- 40 Como se emplea en la presente memoria, una "estatina" comprende cualquier compuesto reconocido en la técnica como estatina y/o un inhibidor de HMG-CoA reductasa, y cualquier combinación de dichos compuestos. Los ejemplos de estatinas comercializadas actualmente y/o autorizadas regularmente incluyen, sin limitación, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina. Otras estatinas conocidas incluyen cerivastatina y mevastatina.

- 45 Es de esperar que durante la vida de una patente que venza a partir de esta solicitud, se desarrollen muchas estatinas relevantes y el alcance del término "estatina" pretende incluir todos los nuevos compuestos *a priori*.

La dosis máxima aceptable de estatinas puede ser de 80 mg/día (p. ej., 80 mg/día de atorvastatina, fluvastatina, lovastatina o simvastatina).

La dosis máxima aceptable puede ser de 40 mg/día de pravastatina o rosuvastatina.

- 50 Opcionalmente, la "cantidad terapéuticamente eficaz de una estatina" descrita en la presente memoria se administra en combinación con uno o más agentes adicionales, de modo que un paciente que no es completamente sensible a la estatina, como se describe en la presente memoria (p. ej., determinado por un retraso para reducir las concentraciones de colesterol), no es completamente sensible al tratamiento combinado de estatinas y otro(s) agente(s).

- 55 Los ejemplos de agentes que pueden administrarse en combinación con la estatina incluyen, sin limitación, un adyuvante para las mucosas, un corticoesteroide, un fármaco antiinflamatorio esteroideo, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un analgésico, un factor de crecimiento, una toxina, una proteína de choque térmico, una beta-2-

glicoproteína I, un inhibidor de la proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP), un agonista del receptor activado proliferativo de peroxisoma (PPAR), un fármaco antiaterosclerótico, un agente antiproliferativo, ácido nicotínico, un secuestrante de ácidos biliares, un inhibidor de absorción del colesterol (incluyendo inhibidores de absorción de triglicéridos), un inhibidor de la biosíntesis del colesterol (p. ej., un inhibidor de escualeno), ApoE

5 Milano, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (como captopril, enalapril o lisinopril), un fármaco antiarrítmico (como la amiodarona), un anticoagulante, un agente antiplaquetario o trombolítico (como la aspirina), un antihipertensivo de acción central (como clonidina, guanfacina o metildopa), un fármaco digitalico (tal como digoxina), un diurético (tal como clortalidona), un nitrato (tal como la nitroglicerina), un antagonista adrenérgico periférico (tal como reserpina) y un vasodilatador (tal como hidralazina).

10 Opcionalmente, otro(s) agente(s) es/son para reducir las concentraciones de colesterol.

Los agonistas de PPAR, también conocidos como fibratos, son miembros de la superfamilia de receptores nucleares activados por ácidos grasos que desempeñan funciones importantes en el metabolismo de lípidos y glucosa y se han implicado en enfermedades metabólicas relacionadas con la obesidad tales como hiperlipidemia, resistencia a la insulina y arteriopatía coronaria. Los fibratos generalmente son eficaces para reducir concentraciones elevadas de

15 triglicéridos y colesterol en el plasma y actúan como agonistas de PPAR. El efecto más pronunciado de los fibratos incluye una disminución de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRL) en el plasma. Las concentraciones de colesterol LDL generalmente disminuyen en individuos con concentraciones plasmáticas iniciales elevadas, y las concentraciones de colesterol HDL generalmente aumentan cuando las concentraciones plasmáticas iniciales son bajas. Los ejemplos no restrictivos de fibratos normalmente prescritos incluyen bezafibrato, gemfibrozilo y

20 fenofibrato.

Los ejemplos representativos de inhibidores de absorción del colesterol incluyen ezetimiba. Ezetimiba es el primero de una nueva clase de inhibidores de absorción de colesterol que inhibe potencial y selectivamente la absorción de colesterol alimentario y biliar en el borde cuticular del epitelio intestinal, sin afectar la absorción de triglicéridos o

25 vitaminas liposolubles. Por lo tanto, ezetimiba reduce el suministro total de colesterol al hígado, induciendo secundariamente una mayor expresión de los receptores de LDL, lo que da lugar a una mayor eliminación del colesterol LDL del plasma.

La absorción del colesterol también puede verse afectada por los inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP), que desempeñan una función importante en la aterogenia al reducir la acumulación de éster de colesterol en los macrófagos y la pared arterial y reducir así la formación de células espumosas y afectar la

30 absorción del colesterol. El inhibidor de CETP más prometedor actualmente conocido es el anacetrapib.

Los secuestrantes de ácidos biliares son una clase de medicamentos para reducir el colesterol que ayudan a eliminar el colesterol del cuerpo al reducir las concentraciones de colesterol en el cuerpo. La bilis se libera del hígado y ayuda a la emulsificación de las grasas. El colesterol es un componente importante de la bilis, y la mayor parte del colesterol de la bilis se reabsorbe en el torrente sanguíneo del intestino delgado. Los secuestrantes de

35 ácidos biliares actúan a nivel del intestino delgado y funcionan para unirse a la bilis, evitando así que el colesterol se reabsorba en la circulación. En cambio, la medicación y la bilis formarán un complejo insoluble y se excretarán en las heces. Los ejemplos de secuestrantes de ácidos biliares normalmente prescritos incluyen colestiramina (p. ej., Questran®), colesevelam y colestipol (p. ej., Colestid®).

Los ejemplos representativos de inhibidores de la biosíntesis de colesterol incluyen inhibidores de escualeno (tales como inhibidores de escualeno monooxigenasa e inhibidores de escualeno sintasa). El escualeno es un compuesto isoprenoide de estructura similar al beta-caroteno, es un metabolito intermedio en la síntesis del colesterol. En la especie humana, aproximadamente el 60 por ciento del escualeno dietético se absorbe. Se transporta en el suero

40 generalmente junto con lipoproteínas de muy baja densidad y se distribuye por todos los tejidos humanos, con la mayor concentración en la piel, donde es uno de los principales componentes de los lípidos de la superficie de la piel. Los inhibidores de escualeno (p. ej., inhibidores de escualeno monooxigenasa y escualeno sintasa) sirven como inhibidores de la biosíntesis del colesterol.

El ácido nicotínico (o niacina), una vitamina B soluble en agua, es un agente conocido que reduce las concentraciones de colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos, al tiempo que eleva las concentraciones de HDL-colesterol. Hay tres tipos de medicamentos con ácido nicotínico: de liberación inmediata, liberación temporizada y

50 liberación prolongada. El ácido nicotínico mejora todas las lipoproteínas cuando se administra en dosis muy superiores al requerimiento de vitaminas.

Los regímenes descritos anteriormente están diseñados para conseguir una administración conjunta eficaz de estatinas y VB-201 en cada uno de los pacientes.

La enfermedad cardiovascular que se puede tratar es opcionalmente una enfermedad o trastorno cardiovascular

55 inflamatorio. Las enfermedades o los trastornos cardiovasculares inflamatorios adecuados incluyen, entre otros, enfermedades o trastornos oclusivos, aterosclerosis, valvulopatía cardíaca, estenosis, reestenosis, estenosis intrastent, infarto de miocardio, arteriopatía coronaria, síndromes coronarios agudos, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho, isquemia miocárdica, trombosis, granulomatosis de Wegener, arteritis de Takayasu, síndrome de Kawasaki, enfermedad o trastorno autoinmunitario antifactor VIII, vasculitis necrotizante microvascular,

60 poliangeítis microscópica, síndrome de Churg y Strauss, glomerulonefritis necrosante focal pauci-nmune, glomerulonefritis en semilunas, síndrome antifosfolípido, insuficiencia cardíaca inducida por anticuerpos, púrpura

trombocitopénica, anemia hemolítica autoinmunitaria, autoinmunidad cardíaca, enfermedad o trastorno de Chagas y autoinmunidad de linfocitos T antiooperadores.

La estenosis es una enfermedad oclusiva de los vasos sanguíneos, normalmente causada por la placa aterosclerótica y el aumento de actividad plaquetaria, que afecta más críticamente a los vasos sanguíneos coronarios.

- 5 La reestenosis es la re-oclusión progresiva a menudo después de la reducción de las oclusiones en los vasos sanguíneos estenóticos. En los casos donde la permeabilidad de los vasos sanguíneos requiere el soporte mecánico de una endoprótesis vascular, puede producirse estenosis intra-stent, volviendo a ocluir el vaso tratado.

- El seguimiento de la sensibilidad de un paciente a un régimen también puede usarse para determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de VB-201 para un individuo determinado. La determinación de dicha cantidad terapéuticamente eficaz es beneficiosa, ya que la dosis que es terapéuticamente más eficaz es probable que difiera entre individuos. En consecuencia, el diseño de regímenes adecuados para cada individuo puede dar como resultado efectos terapéuticos más fuertes y/o efectos secundarios menos adversos.

Por lo tanto, se describe

- 15 un método para determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de VB-201 para administración en un paciente. El método comprende administrar al paciente una dosis de VB-201, determinar la sensibilidad del paciente a la dosis de VB-201, para determinar de ese modo si el paciente no es completamente sensible a la dosis de VB-201 y aumentar la dosis de VB-201 (si el paciente no fue totalmente sensible a la dosis anterior) administrada al paciente hasta que el paciente sea completamente sensible a la dosis y/o hasta que se alcance una dosis máxima.

- 20 La cantidad terapéuticamente eficaz de VB-201 a determinar es opcionalmente una cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento de una enfermedad o trastorno inflamatorio. La sensibilidad de este modo opcionalmente comprende aliviar un síntoma de dicha enfermedad o trastorno.

La intensificación de una dosis descrita comprende opcionalmente aumentar la dosis en un 25% a un 300% para cada intensificación de la dosis, opcionalmente en un 50% a un 100%, y opcionalmente en aproximadamente un 100%.

- 25 Opcionalmente, el método comprende además controlar los efectos adversos que ocurren en el paciente al que se administra VB-201.

La dosis máxima puede ser la dosis mayor tolerada de VB-201 en el paciente.

- 30 Como se emplea en la presente memoria, el término "tolerado" se refiere a la ausencia de efectos adversos en el paciente o a la presencia de efectos adversos tolerables (p. ej., efectos secundarios leves). Opcionalmente, los efectos adversos leves (p. ej., como se describe en la presente memoria) no se consideran a efectos de determinar si se tolera una dosis.

Una dosis tolerada máxima de VB-201 puede determinarse opcionalmente administrando una dosis mayor de VB-201 al paciente e identificando un efecto adverso en el paciente, y luego reduciendo la dosis a la dosis mayor tolerada.

- 35 Una dosis tolerada mayor también puede determinarse opcionalmente basándose en una dosis máxima aceptable de VB-201 (p. ej., una dosis máxima aceptable de la FDA y/o la Agencia Europea de Medicamentos). Opcionalmente, la dosis máxima tolerada está en un intervalo de 50% a 200%, opcionalmente de 75% a 150%, y opcionalmente 100% aproximadamente de una dosis máxima aceptable.

- 40 La dosis máxima puede ser una dosis para la cual la sensibilidad del paciente es al menos tan alta como la sensibilidad del paciente a una dosis mayor. Por ejemplo, se puede observar un efecto de saturación, en donde aumentar la dosis más allá de una determinada cantidad no aumenta la sensibilidad del paciente. En casos en los que un intervalo de dosis proporciona aproximadamente el mismo efecto (p. ej., sensibilidad) en un paciente, generalmente es deseable usar una dosis baja (p. ej., la dosis más baja) dentro de ese intervalo, por ejemplo, para minimizar la probabilidad y/o gravedad de posibles efectos adversos.

- 45 La dosis máxima puede ser:

a) la dosis mayor tolerada (como se describe en la presente memoria); y/o

b) una dosis para la cual la sensibilidad del paciente es al menos tan alta como la sensibilidad a una dosis mayor (como se describe en la presente memoria),

cualquier dosis que sea menor.

- 50 La sensibilidad se determina opcionalmente determinando la presencia y/o el nivel de un biomarcador para una afección en el paciente (p. ej., mediante análisis de sangre), por ejemplo, un biomarcador de inflamación. Una concentración elevada de hs-CRP (p. ej., 1,1 mg/l o superior) se puede usar opcionalmente como biomarcador para inflamación, como se describe en la presente memoria.

- 55 El VB-201 se administra solo. Opcionalmente, la cantidad terapéuticamente eficaz determinada puede ser una cantidad terapéuticamente eficaz de VB-201 para la administración de VB-201 solo.

El VB-201 puede administrarse en combinación con otro agente terapéuticamente activo. Opcionalmente, la cantidad terapéuticamente eficaz determinada puede ser una cantidad terapéuticamente eficaz de VB-201 para administración en combinación con el agente terapéuticamente activo adicional. El agente terapéuticamente activo adicional puede comprender una estatina y/o cualquier otro agente descrito en la presente memoria como adecuado para administración en combinación con VB-201.

Debe entenderse que la frase "agente terapéuticamente activo adicional" pretende abarcar una combinación de una pluralidad de agentes terapéuticamente activos.

Como se ejemplifica en el siguiente apartado de Ejemplos, los presentes inventores han ideado métodos para conseguir un régimen general que comprende la administración conjunta de VB-201 y un agente terapéutico adicional (p. ej., una estatina) que se diseña adecuado para una población general de pacientes.

Por lo tanto, se describe un método para determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de VB-201 para administración en combinación con un agente terapéuticamente activo adicional. El método comprende administrar a pacientes dosis diferentes de VB-201, recibiendo cada paciente una dosis determinada, administrándose a una parte de los pacientes un placebo en lugar de VB-201. Los pacientes se seleccionan como tratados con una cantidad terapéuticamente eficaz del agente terapéuticamente activo adicional (también denominado en la presente memoria simplemente como "agente terapéuticamente activo"), y que no es completamente sensible (como se define en la presente memoria) a la cantidad terapéuticamente eficaz de agente terapéuticamente activo.

El método comprende además controlar la sensibilidad de los pacientes (p. ej., como se describe en la presente memoria) a las dosis administradas de VB-201 en combinación con la cantidad terapéuticamente eficaz administrada del agente terapéuticamente activo, así como los efectos adversos que ocurren en los pacientes, e identificar al menos una dosis para la cual los pacientes son sensibles.

Los pacientes se pueden controlar como grupos, en donde cada grupo comprende una pluralidad de pacientes a los que se administra la misma dosis de VB-201 y/o el agente terapéuticamente activo, o dosis de VB-201 y/o el agente terapéuticamente activo que están cada uno dentro de un intervalo seleccionado. Dicho grupo de pacientes permite el análisis estadístico (p. ej., la obtención de medias y desviación típica de la media) de los resultados del control. Opcionalmente, cada grupo comprende al menos 5 pacientes, opcionalmente al menos 10 pacientes y opcionalmente al menos 20 pacientes.

Opcionalmente, se administra a los pacientes una dosis relativamente alta del agente terapéuticamente activo, por ejemplo, al menos 25%, opcionalmente al menos 50%, y opcionalmente al menos 75%, de una dosis máxima aceptable (como se define en la presente memoria) del agente terapéuticamente activo.

El agente terapéuticamente activo se selecciona opcionalmente para que sea adecuado para tratar una enfermedad o trastorno inflamatorio (p. ej., como se describe en la presente memoria). Opcionalmente, el agente terapéuticamente activo es para tratar una enfermedad cardiovascular, por ejemplo, una enfermedad cardiovascular descrita en la presente memoria.

El agente terapéuticamente activo puede ser una estatina muy potente (p. ej., una estatina descrita en la presente memoria). Las dosis de estatinas a modo de ejemplo incluyen al menos 20 mg/día de atorvastatina, al menos 10 mg/día de rosuvastatina y al menos 40 mg/día de simvastatina.

Cuando el agente terapéuticamente activo (p. ej., una estatina) es para tratar la inflamación (p. ej., una enfermedad inflamatoria cardiovascular), la sensibilidad de un paciente al agente terapéuticamente activo (p. ej., para identificar un paciente que no es completamente sensible a la cantidad terapéuticamente eficaz del agente, como se describe en la presente memoria) y/o a la administración conjunta del agente terapéuticamente activo y VB-201 (p. ej., para identificar una dosis de VB-201 para la que los pacientes son sensibles, como se describe en la presente memoria) se puede caracterizar opcionalmente midiendo un biomarcador inflamatorio, por ejemplo, hs-CRP, IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17, IL-22, IL-23, IFN- α , IFN- γ , TNF- α , MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , IL-12 p40, IL-12 p70, MPO, SAA y/o IL-8 (p. ej., como se describe en la presente memoria). Opcionalmente, la sensibilidad se caracteriza por una reducción en el biomarcador inflamatorio a un criterio de valoración deseado, determinado un médico.

La sensibilidad se puede caracterizar por concentraciones de PCR por debajo del nivel umbral descrito en la presente memoria (p. ej., 1,1 mg/l) y/o cualquier reducción significativa (p. ej., al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, al menos 50%) de las concentraciones de PCR a partir de las concentraciones de referencia.

El agente terapéuticamente activo (p. ej., una estatina) puede ser para tratar una enfermedad inflamatoria cardiovascular, y la sensibilidad de un paciente al agente terapéuticamente activo (p. ej., para identificar un paciente que no es completamente sensible a la cantidad terapéuticamente eficaz del agente, como se describe en la presente memoria), pero no a la administración conjunta del agente terapéuticamente activo y VB-201, se caracteriza por la medición de concentraciones de LDL, Lp-PLA₂, APOB100, APOA, triglicéridos, lipoproteína(a), HDL y/o colesterol total, como se describe en la presente memoria.

La sensibilidad se puede caracterizar por la ausencia de evolución de una enfermedad que se está tratando (p. ej., una enfermedad cardiovascular).

Como se expuso anteriormente, y se ejemplifica en el siguiente apartado de Ejemplos, VB-201 presenta un efecto

antiinflamatorio sinérgico cuando se administra junto con acetato de glatirámero.

Por lo tanto, se describe un método para tratar una enfermedad o trastorno inflamatorio, comprendiendo el método la administración conjunta de una cantidad terapéuticamente eficaz de VB-201 y una cantidad terapéuticamente eficaz de acetato de glatirámero.

- 5 Opcionalmente, la cantidad terapéuticamente eficaz de acetato de glatirámero está en un intervalo de 2 a 200 mg/día, opcionalmente de 4 a 100 mg/día, opcionalmente de 10 a 50 mg/día, y opcionalmente de aproximadamente 20 mg/día.

El acetato de glatirámero se administra según las técnicas usadas en la técnica para la administración de acetato de glatirámero (p. ej., inyección).

- 10 La expresión "acetato de glatirámero" pretende abarcar todos los copolímeros estructuralmente relacionados de ácido glutámico, lisina, alanina y tirosina, y no debe interpretarse que está limitado a sus sales de acetato.

Como se describe en la presente memoria, el acetato de glatirámero proporciona un efecto antiinflamatorio eficaz poco después del inicio de la administración (durante cuyo tiempo VB-201 puede no mostrar un efecto fuerte), pero puede proporcionar poco o ningún beneficio más adelante.

- 15 Por lo tanto, el método puede comprender además la interrupción de la administración de acetato de glatirámero (p. ej., cuando no se espera que el acetato de glatirámero proporcione un beneficio terapéutico significativo) y continuar administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de VB-201, que se espera que proporcione un efecto terapéutico durante un largo periodo de tiempo.

- 20 Opcionalmente, la administración conjunta se efectúa durante un período de tiempo en un intervalo de al menos 1 semana, y opcionalmente al menos 2 semanas. Opcionalmente, la administración conjunta es durante hasta 1 año, opcionalmente hasta 6 meses, opcionalmente hasta 3 meses y opcionalmente durante 1 mes o menos.

La administración continua de VB-201 solo (es decir, una vez que la administración del acetato de glatirámero ha cesado) puede ser durante cualquier período de tiempo (p. ej., de por vida), según sea necesario.

- 25 La administración conjunta de acetato de glatirámero y VB-201 puede ser durante cualquier período de tiempo (p. ej., de por vida), según sea necesario.

Como se expone en la presente memoria, y se ejemplifica en el apartado de Ejemplos, puede determinarse que una cantidad terapéuticamente eficaz de VB-201 para administración es una dosis de más de 100 mg al día (p. ej., 120 mg al día, 160 mg al día, 240 mg al día).

- 30 Por lo tanto, se describe un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno inflamatorio, comprendiendo el método administrar por vía oral a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos VB-201, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz es más de 100 mg al día, opcionalmente de 101 mg a 1 gramo al día, y opcionalmente de 101 mg a 300 mg al día.

La cantidad terapéuticamente eficaz puede estar en un intervalo de 101 mg a 140 mg al día, y opcionalmente aproximadamente 120 mg al día.

- 35 La cantidad terapéuticamente eficaz puede estar en un intervalo de 120 mg a 200 mg al día, y opcionalmente aproximadamente 160 mg al día. Opcionalmente, un método que utiliza dicha cantidad terapéuticamente eficaz es para tratar una enfermedad o trastorno inflamatorio tal como artritis reumatoide.

La cantidad terapéuticamente eficaz puede estar en un intervalo de 200 mg a 280 mg al día, y opcionalmente aproximadamente 240 mg al día.

- 40 Las cantidades terapéuticamente eficaces descritas en la presente memoria se refieren a cantidades terapéuticamente eficaces para la administración a pacientes adultos. Opcionalmente, las cantidades de VB-201 a administrar a un niño se ajustan, por ejemplo, de acuerdo según el peso corporal del niño.

- 45 Las cantidades terapéuticamente eficaces descritas en la presente memoria pueden ser absolutas, y no dependen del peso corporal del paciente, con la excepción opcional de pacientes con un peso corporal alejado del promedio del adulto (p. ej., niños).

Las cantidades terapéuticamente eficaces descritas en la presente memoria pueden considerarse adecuadas para un paciente de peso corporal medio (p. ej., 70 kg), y la cantidad a administrar se ajusta según el peso corporal del paciente que recibe VB-201. Por ejemplo, una dosis de 240 mg al día indicada en la presente memoria se entiende opcionalmente que se refiere a una dosis de 240 mg por 70 kg al día de peso corporal (es decir, 3,43 mg/kg).

- 50 La cantidad terapéuticamente eficaz administrada diariamente puede dividirse en varias (p. ej., 2 o 3) administraciones, por ejemplo, a intervalos predeterminados.

La administración de la cantidad terapéuticamente eficaz puede efectuarse administrando VB-201 una vez al día. La administración de VB-201 una vez al día normalmente da lugar a concentraciones plasmáticas de VB-201 relativamente estables, que a menudo son deseables durante el tratamiento.

La administración de la cantidad terapéuticamente eficaz puede efectuarse administrando VB-201 al menos dos veces al día, opcionalmente dos veces al día, lo que puede dar lugar a concentraciones plasmáticas aún más estables.

- 5 La cantidad terapéuticamente eficaz de VB-201 se puede formular como formas farmacéuticas unitarias de un medicamento (p. ej., una composición farmacéutica) diseñado para la administración fácil y conveniente de una cantidad terapéuticamente eficaz de VB-201 descrita en la presente memoria.

10 Por lo tanto, se describe una forma farmacéutica unitaria de composición farmacéutica que comprende más de 100 mg de VB-201 (opcionalmente de 101 mg a 1 gramo, y opcionalmente de 101 mg a 300 mg) y un portador farmacéuticamente aceptable, estando formulada la forma farmacéutica unitaria de la composición farmacéutica para administración oral.

La cantidad terapéuticamente eficaz puede estar en un intervalo de 101 mg a 140 mg, y opcionalmente 120 mg aproximadamente.

La cantidad terapéuticamente eficaz puede estar en un intervalo de 200 mg a 280 mg, y opcionalmente 240 mg aproximadamente.

- 15 La administración de más de 100 mg al día de VB-201 según el método descrito en la presente memoria, puede efectuarse convenientemente mediante la administración de una o dos de las formas farmacéuticas unitarias descritas en la presente memoria al día. Por ejemplo, una dosis unitaria que comprende aproximadamente 120 mg de VB-201 es adecuada para administrar aproximadamente 120 mg de VB-201 al día (cuando se administra una forma farmacéutica unitaria al día) o aproximadamente 240 mg de VB-201 al día (cuando se administran dos formas farmacéuticas unitarias al día).

25 El método descrito en la presente memoria también puede efectuarse usando formas farmacéuticas unitarias que comprenden menos de 101 mg de VB-201, por ejemplo, cuando VB-201 se administra dos veces o más al día. Así, por ejemplo, la administración de 160 mg de VB-201 al día se puede efectuar administrando dos formas farmacéuticas (por ejemplo, en diferentes momentos del día) que comprenden 80 mg de VB-201, la administración de 120 mg de VB-201 al día puede efectuarse administrando dos formas farmacéuticas que comprenden 60 mg de VB-201 o administrando una forma farmacéutica que comprende 80 mg de VB-201 y una forma farmacéutica que comprende 40 mg de VB-201, y así sucesivamente.

30 Se describen diversas formas farmacéuticas de menos de 100 mg de VB-201, por ejemplo, en la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos n° 61/292.226 y/o n° 61/282.250 y en la solicitud de patente internacional PCT titulada "TREATMENT WITH VB-201", que tiene el n° de expediente 50377 del apoderado, que se archiva junto con la presente solicitud.

35 Así, por ejemplo, la dosis diaria puede efectuarse administrando una pluralidad de formas farmacéuticas unitarias que comprende, por ejemplo, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg y/o 100 mg de VB-201. Se describe cualquier combinación de dichas formas farmacéuticas unitarias que da como resultado una dosis diaria superior a 100 mg mediante múltiples administraciones diarias.

40 Las formas farmacéuticas unitarias descritas en la presente memoria se embalan opcionalmente en un material de envasado y se identifican impresas, en o sobre el material de envasado, para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno inflamatorio (p. ej., una enfermedad o trastorno descrito en la presente memoria). Una pluralidad de formas farmacéuticas unitarias puede embalsarse en un material de envasado e identificarse en impresión, en o sobre el material de envasado, para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno inflamatorio.

45 Se describe un uso de VB-201 en la fabricación de una forma farmacéutica unitaria de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno inflamatorio (p. ej., una enfermedad o trastorno descrito en la presente memoria), la forma farmacéutica unitaria que comprende más de 100 mg de VB -201 (p. ej., como se describe en la presente memoria), y que se formula para administración oral

50 Como se usa en la presente memoria, una "composición farmacéutica" se refiere a un preparado de VB-201 (como principio activo), o a sales fisiológicamente aceptables de los mismos, con otros componentes químicos, incluidos, pero no limitados a, portadores, excipientes, lubricantes, agentes amortiguadores, agentes antibacterianos, agentes de carga (p. ej., manitol), antioxidantes (p. ej., ácido ascórbico o bisulfito de sodio) fisiológicamente adecuados y similares. El propósito de la composición farmacéutica es facilitar la administración de VB-201 a un paciente.

La expresión "forma farmacéutica unitaria", como se usa en la presente memoria, describe unidades físicamente discretas, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de VB-201 calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con al menos un portador, diluyente, excipiente farmacéuticamente aceptable o una de sus combinaciones.

- 55 En la presente memoria, las frases "portador fisiológicamente aceptable" y "portador farmacéuticamente aceptable", que se usan indistintamente, describen un portador o un diluyente que no produce irritación significativa al paciente y no anula la actividad biológica ni las propiedades del VB-201.

Como se usa en la presente memoria, el término "portador" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o

vehículo con el que se administra el agente terapéutico.

En la presente memoria el término "excipiente" se refiere a una sustancia inerte añadida a una composición farmacéutica para facilitar además la administración de un principio activo.

Una forma farmacéutica unitaria de composición farmacéutica puede formularse fácilmente combinando VB-201 con portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Utilizando dichos portadores, el principio activo (VB-201) se formula, por ejemplo, en forma de bolsitas, píldoras, comprimidos oblongos, cápsulas, comprimidos, núcleos de grageas o unidades discretas (p. ej., envasadas por separado) de polvo, gránulos o suspensiones o soluciones en agua o medios no acuosos. Pueden ser deseables espesantes, diluyentes, aromatizantes, dispersantes, emulsionantes o aglutinantes.

Los preparados farmacológicos para uso oral pueden prepararse usando un excipiente sólido, opcionalmente triturando la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, incluidos lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparados de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio; y/o polímeros fisiológicamente aceptables tales como polividona (PVP). Si se desea, pueden agregarse agentes disgregantes, tales como polividona reticulada, agar-agar o ácido algínico o una de sus sales tal como alginato de sodio.

Se proporcionan núcleos de grageas cuentan con recubrimientos adecuados. Para este fin, se pueden usar soluciones concentradas de azúcar que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polividona, gel de carboxipol, polietilenglicol, dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes o mezclas de disolventes orgánicos adecuados. Se pueden agregar colorantes o pigmentos a los recubrimientos de comprimidos o de grageas para identificar o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis activas.

Las composiciones farmacéuticas, que pueden usarse por vía oral, incluyen cápsulas duras hechas de gelatina así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los principios activos mezclados con cargas tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones, lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas, el principio activo puede disolverse o ponerse en suspensión en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden agregar estabilizadores. Las formulaciones para administración oral pueden incluir además un recubrimiento protector, destinado a proteger o ralentizar la degradación enzimática de la preparación en el tubo GI.

Las formas farmacéuticas unitarias de la composición pueden presentarse, si se desea, en un paquete o dispositivo dosificador, como un equipo aprobado por la FDA (Food and Drug Administration de EE. UU.), que puede contener una o más formas farmacéuticas unitarias que contienen VB-201. El paquete o dispositivo dosificador puede comprender, por ejemplo, una lámina metálica o de plástico, tal como, pero sin limitación, un paquete blíster. El paquete o dispositivo dosificador puede ir acompañado de instrucciones para su administración. El paquete también puede venir acompañado por una notificación relacionada con el contenedor en una forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, notificación que refleja la aprobación por parte de la agencia de la forma de las composiciones para administración humana. Dicha notificación, por ejemplo, puede ser de etiquetado aprobado por la Food and Drug Administration de los EE. UU para recetar medicamentos o de un prospecto de producto aprobado. También se puede preparar formas farmacéuticas unitarias de la composición que comprenden VB-201 formulado en un portador farmacéutico compatible, colocarse en un recipiente apropiado, y etiquetarse para el tratamiento de una enfermedad o trastorno inflamatorio, como se define en la presente memoria.

La enfermedad o trastorno inflamatorio puede estar asociado con un lípido oxidado endógeno.

Como se usa en la presente memoria, la frase "un lípido oxidado endógeno" se refiere a uno o más lípidos oxidados que están presentes o se forman *in vivo*, como resultado de procesos inflamatorios y otros procesos mediados por células o humorales. La lipoproteína de baja densidad oxidada (LDL oxidada) es un ejemplo de un lípido oxidado endógeno asociado a una enfermedad o trastorno inflamatorio.

Las enfermedades y trastornos inflamatorios representativos tratables incluyen, por ejemplo, enfermedades o trastornos inflamatorios idiopáticos, enfermedades o trastornos inflamatorios crónicos, enfermedades o trastornos inflamatorios agudos, enfermedades o trastornos autoinmunitarios, enfermedades o trastornos infecciosos, enfermedades o trastornos malignos inflamatorios, enfermedades o trastornos inflamatorios relacionados con el trasplante, enfermedades o trastornos degenerativos inflamatorios, enfermedades o trastornos asociados con una hipersensibilidad, enfermedades o trastornos cardiovasculares inflamatorios (p. ej., como se describe en la presente memoria), enfermedades o trastornos cerebrovasculares inflamatorios, enfermedades o trastornos vasculares periféricos, enfermedades o trastornos inflamatorios glandulares, enfermedades o trastornos inflamatorios gastrointestinales, enfermedades o trastornos cutáneos inflamatorios, enfermedades o trastornos hepáticos inflamatorios, enfermedades o trastornos neurológicos inflamatorios, enfermedades o trastornos inflamatorios musculoesqueléticos, enfermedades o trastornos renales inflamatorios, enfermedades o trastornos reproductivos inflamatorios, enfermedades o trastornos inflamatorios diseminados, enfermedades o trastornos inflamatorios del tejido conectivo, tumores inflamatorios, necrosis, enfermedades o trastornos inflamatorios relacionados con

implantes, procesos inflamatorios de envejecimiento, enfermedades o trastornos de inmunodeficiencia, enfermedades y trastornos proliferativos y enfermedades o trastornos pulmonares inflamatorios, como se detalla a continuación.

5 Los ejemplos no restrictivos de hipersensibilidad incluyen hipersensibilidad tipo I, hipersensibilidad tipo II, hipersensibilidad tipo III, hipersensibilidad tipo IV, hipersensibilidad inmediata, hipersensibilidad mediada por anticuerpos, hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos, hipersensibilidad mediada por linfocitos T, hipersensibilidad de tipo retardado, hipersensibilidad mediada por linfocitos T cooperadores, hipersensibilidad mediada por linfocitos T citotóxicos, hipersensibilidad mediada por linfocitos TH1 e hipersensibilidad mediada por linfocitos TH2.

10 Los ejemplos no restrictivos de enfermedades o trastornos cerebrovasculares incluyen ictus apoplejico, inflamación cerebrovascular, hemorragia cerebral e insuficiencia arterial vertebral.

Los ejemplos no restrictivos de enfermedades o trastornos vasculares periféricos incluyen gangrena, vasculopatía diabética, enfermedad intestinal isquémica, trombosis, retinopatía diabética y nefropatía diabética.

15 Los ejemplos no restrictivos de enfermedades o trastornos autoinmunitarios incluyen todas las enfermedades causadas por una respuesta inmunitaria tal como un autoanticuerpo o inmunidad mediada por células a un autoantígeno y similares. Ejemplos representativos son: artritis reumatoide crónica, artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso diseminado, esclerodermia, enfermedad mixta del tejido conectivo, poliarteritis nudosa, polimiositis/dermatomiositis, síndrome de Sjögren, enfermedad de Bechet, esclerosis múltiple, diabetes autoinmunitaria, enfermedad de Hashimoto, psoriasis, mixedema primario, anemia perniciosa, miastenia grave, 20 hepatitis activa crónica, anemia hemolítica autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica idiopática, uveítis, vasculitis y trombocitopenia provocada por heparina.

Los ejemplos no restrictivos de enfermedades o trastornos glandulares inflamatorios incluyen enfermedades o trastornos pancreáticos, diabetes tipo I, enfermedades o trastornos tiroideos, enfermedad de Graves, tiroiditis, tiroiditis autoinmunitaria espontánea, tiroiditis de Hashimoto, mixedema idiopático, autoinmunidad ovárica, infertilidad 25 autoinmunitaria antiespermatozoides, prostatitis autoinmunitaria y síndrome poliglandular autoinmunitario tipo I.

Los ejemplos no restrictivos de enfermedades o trastornos inflamatorios gastrointestinales incluyen colitis, ileítis, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria crónica, síndrome inflamatorio intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal, celiaquía, colitis ulcerosa, úlcera, úlcera cutánea, úlcera de decúbito, úlcera gástrica, úlcera péptica, úlcera bucal, úlcera nasofaríngea, úlcera esofágica, úlcera duodenal y úlcera gastrointestinal.

30 Los ejemplos no restrictivos de enfermedades o trastornos cutáneos inflamatorios incluyen acné, una enfermedad cutánea vesicular autoinmunitaria, pénfigo vulgar, penfigoide vesicular, pénfigo foliáceo, dermatitis de contacto y erupción medicamentosa.

Los ejemplos no restrictivos de enfermedades o trastornos hepáticos inflamatorios incluyen hepatitis autoinmunitaria, cirrosis hepática y cirrosis biliar.

35 Los ejemplos no restrictivos de enfermedades o trastornos neurológicos inflamatorios incluyen esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, miastenia grave, neuropatía motora, síndrome de Guillain-Barre, neuropatía autoinmunitaria, síndrome miasténico de Lambert-Eaton, enfermedad o trastorno neurológico paraneoplásico, atrofia cerebelosa paraneoplásica, síndrome no paraneoplásico del hombre rígido, atrofia cerebelosa progresiva, encefalitis de Rasmussen, esclerosis lateral amiotrófica, corea de Sydeham, síndrome de 40 Gilles de la Tourette, poliendocrinopatía autoinmunitaria, neuropatía disimunitaria, neuromiotonía adquirida, artrogriposis múltiple, enfermedad de Huntington, demencia asociada al SIDA, esclerosis lateral amiotrófica (AML), esclerosis múltiple, embolia cerebral, enfermedad o trastorno inflamatorio retiniano, enfermedad o trastorno inflamatorio ocular, neuritis óptica, encefalopatía espongiiforme, jaqueca, cefalea, cefalea en racimo y síndrome del hombre rígido.

45 Los ejemplos no restrictivos de enfermedades o trastornos inflamatorios del tejido conectivo incluyen miositis autoinmunitaria, síndrome de Sjögren primario, enfermedad o trastorno autoinmunitario del músculo liso, miositis, tendinitis, inflamación de ligamentos, condritis, inflamación de las articulaciones, inflamación sinovial, síndrome del túnel carpiano, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante, inflamación del esqueleto, enfermedad o trastorno autoinmunitario del oído y una enfermedad o trastorno autoinmunitario del oído interno.

50 Los ejemplos no restrictivos de enfermedades o trastornos renales inflamatorios incluyen nefritis intersticial autoinmunitaria y/o cáncer renal.

Los ejemplos no restrictivos de enfermedades o trastornos inflamatorios reproductivos incluyen pérdida fetal repetida, quiste ovárico o una enfermedad o trastorno asociado a la menstruación.

55 Los ejemplos no restrictivos de enfermedades o trastornos generales inflamatorios incluyen lupus eritematoso diseminado, esclerosis diseminada, choque séptico, síndrome de choque tóxico y caquexia.

Los ejemplos no restrictivos de enfermedad o trastorno infeccioso incluyen enfermedades o trastornos infecciosos crónicos, una enfermedad o trastorno infeccioso subaguda, una enfermedad o trastorno infeccioso agudo, una enfermedad o trastorno vírico, una enfermedad o trastorno bacteriano, una enfermedad o trastorno protozoario, una

enfermedad o trastorno parasitario, una enfermedad o trastorno fúngico, una enfermedad o trastorno micoplasmático, gangrena, septicemia, una enfermedad o trastorno por priones, gripe, tuberculosis, paludismo, síndrome de inmunodeficiencia adquirida y síndrome respiratorio agudo grave.

- 5 Los ejemplos no restrictivos de enfermedades o trastornos relacionados con trasplantes inflamatorios incluyen rechazo de injerto, rechazo de injerto crónico, rechazo de injerto subagudo, rechazo de injerto agudo, rechazo de injerto hiperagudo y enfermedad o trastorno de injerto contra anfitrión. Ejemplos de implantes incluyen un implante protésico, un implante mamario, un implante de silicona, un implante dental, un implante de pene, un implante cardíaco, una articulación artificial, un dispositivo de reparación de fracturas óseas, un implante de reemplazo óseo, un implante para administración de fármacos, un catéter, un marcapasos, un corazón artificial, una válvula cardíaca
- 10 artificial, un implante para liberación de medicamentos, un electrodo y un tubo respirador.

Los ejemplos no restrictivos de tumores inflamatorios incluyen un tumor maligno, un tumor benigno, un tumor sólido, un tumor metastásico y una neoplasia hemática.

Los ejemplos no restrictivos de enfermedades o trastornos pulmonares inflamatorios incluyen asma, asma alérgica, enfisema, enfermedad o trastorno pulmonar obstructivo crónico, sarcoidosis y bronquitis.

- 15 Un ejemplo de una enfermedad o trastorno proliferativo es el cáncer.

Opcionalmente, la enfermedad o trastorno inflamatorio es una enfermedad o trastorno caracterizado en la técnica médica ya que es tratable por acetato de glatirámero. Opcionalmente, la enfermedad o trastorno inflamatorio se selecciona del grupo que consiste en esclerosis múltiple, colitis, inflamación relacionada con el paludismo (p. ej., paludismo cerebral) y degeneración macular seca relacionada con la edad.

- 20 En todos los métodos y regímenes de tratamiento descritos en la presente memoria, VB-201 se administra opcionalmente por vía oral. La dosis de VB-201 está opcionalmente en un intervalo de 1 µg/día a 1 gramo/día. Opcionalmente, la dosis administrada de VB-201 es una cantidad terapéutica descrita en las solicitudes de patente provisional de EE. UU. n° 61/292.226 y n° 61/282.250, y en la solicitud de patente internacional PCT titulada "TREATMENT WITH VB-201", con el expediente n° 50377 del apoderado, que se archiva junto con la presente
- 25 solicitud.

Por lo tanto, por ejemplo, la dosis administrada de VB-201 puede ser, por ejemplo, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg o 100 mg de VB-201 al día.

Se describe un producto farmacéutico envasado en envase e identificado, en o sobre el envase, para su uso según un método descrito en la presente memoria.

- 30 La composición farmacéutica puede identificarse para su uso en combinación con acetato de glatirámero, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno inflamatorio (p. ej., como se describe en la presente memoria).

Las técnicas adecuadas para formular una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de VB-201 se describen en la solicitud de patente internacional n° PCT/IL2004/000453 (Publicación n° WO 04/106486)

- 35 La composición farmacéutica puede formularse para administración oral de VB-201.

Se describen métodos y composiciones farmacéuticas como se describen en la presente memoria, que comprenden un fosfolípido oxidado distinto de VB-201. Los fosfolípidos oxidados adecuados, que están estructuralmente relacionados con VB-201 y presentan por lo tanto actividades similares, se describen, por ejemplo, en las solicitudes de patentes internacionales PCT/IL2004/000453 y PCT/IL2009/001049 (Publicaciones n° WO 2004/106486 y n° WO

40 2010/052718, respectivamente).

Además, pueden usarse enantiómeros, diastereómeros, sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos (p. ej., VB-201 y otros fosfolípidos oxidados) descritos anteriormente en la presente memoria. VB-201

- (1-hexadecil-2-(4'-carboxibutil)-glicerol-3-fosfocolina) puede ser un enantiómero quiral de 1-hexadecil-2-(4'-carboxibutil)-glicerol-3-fosfocolina, es decir, ya sea el (R)-enantiómero ((R)-1-hexadecil-2-(4'-carboxibutil)-sn-glicerol-3-fosfocolina) o el (S)-enantiómero ((S)-1-hexadecil-2-(4'-carboxibutil)-glicerol-3-fosfocolina), o una de sus mezclas (p. ej., un racemato). VB-201 puede ser (R)-1-hexadecil-2-(4'-carboxibutil)-sn-glicerol-3-fosfocolina
- 45

Según la presente descripción, el término "profármaco" se refiere a un agente, que se convierte en el compuesto activo (el fármaco original activo) *in vivo*. Los profármacos son típicamente útiles para facilitar la administración del fármaco original. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles por administración oral, mientras que el fármaco original no lo está. El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en comparación con el fármaco original en composiciones farmacéuticas. Los profármacos también se usan a menudo para conseguir una liberación sostenida del compuesto activo *in vivo*. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto como se describe en la presente memoria, que tiene uno o más restos de ácido carboxílico, que se administra como un éster (el

50 "profármaco"). Dicho profármaco se hidroliza *in vivo*, para proporcionar de ese modo el compuesto libre (el fármaco original). El éster seleccionado puede afectar tanto a las características de solubilidad como a la velocidad de hidrólisis del profármaco.

55

La frase "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una especie cargada del compuesto original y su contraión, que se usa normalmente para modificar las características de solubilidad del compuesto original y/o para reducir cualquier irritación significativa a un organismo por el compuesto original, mientras que no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto administrado. Un ejemplo, sin limitación, de una sal farmacéuticamente aceptable sería un anión carboxilato y un catión tal como, pero no limitado a, amonio, sodio, potasio y similares.

El término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable (p. ej., di-, tri-, tetra-, penta-, hexa-, etc.), que está formado por un soluto (los compuestos descritos en la presente memoria) y un disolvente, por lo que el disolvente no interfiere con la actividad biológica del soluto. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, etanol, ácido acético y similares.

10 El término "hidrato" se refiere a un solvato, como se define anteriormente en la presente memoria, donde el disolvente es agua.

Como se emplea en la presente memoria, el término "aproximadamente" se refiere a $\pm 10\%$.

Los términos "comprende", "que comprende", "incluye", "incluido", "que tiene" y sus conjugados significan "incluido pero no limitado a".

15 El término "consistente en" significa "incluido y limitado a".

La palabra "ejemplar" se usa en la presente memoria para significar "que sirve como ejemplo, caso o ilustración". Cualquier realización descrita como "ejemplar" no debe interpretarse necesariamente como preferida o ventajosa sobre otras realizaciones y/o excluir la incorporación de características de otras realizaciones.

20 La palabra "opcionalmente" se usa en la presente memoria para indicar que "se proporciona en algunas realizaciones y no se proporciona en otras realizaciones". Cualquier realización concreta de la invención puede incluir una pluralidad de características "opcionales" a menos que dichas características se contradigan.

Tal como se emplea en la presente memoria, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por ejemplo, la expresión "un compuesto" o "al menos un compuesto" puede incluir una pluralidad de compuestos, incluidas sus mezclas.

25 Debe considerarse que la descripción de un intervalo ha descrito específicamente todos los posibles subintervalos así como los valores numéricos individuales dentro de ese intervalo. Por ejemplo, debe considerarse que la descripción de un intervalo como del 1 al 6 tiene subintervalos descritos específicamente, tales como de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 6, de 3 a 6, etc., así como números individuales dentro de ese intervalo, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 y 6. Esto se aplica independientemente de la amplitud del intervalo.

30 Siempre que se indique en la presente memoria un intervalo numérico, quiere decir que incluye cualquier número citado (fraccionario o entero) dentro del intervalo indicado. Las frases "que oscila/oscila entre" un primer número indicado y un segundo número indicado y "que oscila/oscila desde" un primer número indicado "a" un segundo número indicado se emplean en la presente memoria indistintamente y quiere decir que incluyen el primer y segundo números indicados y todos los números fraccionarios y enteros entre ellos.

35 Como se emplea en la presente memoria, el término "método" se refiere a maneras, medios, técnicas y procedimientos para llevar a cabo una tarea determinada incluidos, pero no limitados a, maneras, medios, técnicas y procedimientos conocidos, o fácilmente desarrollados a partir de maneras, medios, técnicas y procedimientos conocidos por profesionales de las técnicas química, farmacológica, biológica, bioquímica y médica.

40 Como se emplea en la presente memoria, el término "tratar" incluye anular, inhibir sustancialmente, ralentizar o revertir la evolución de una afección, mejorar sustancialmente los síntomas clínicos o estéticos de una afección o prevenir sustancialmente la aparición de síntomas clínicos o estéticos de una afección.

45 Se aprecia que determinadas características de la invención que se describen, por claridad, en el contexto de realizaciones independientes, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización. Por el contrario, varias características de la invención que se describen, por brevedad, en el contexto de una única realización, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada o como convenga en cualquier otra realización descrita de la invención. Determinadas características descritas en el contexto de diversas realizaciones no deben considerarse características esenciales de esas realizaciones, a menos que la realización sea inoperante sin esos elementos.

50 Varias realizaciones y aspectos de la presente invención tal como se definieron anteriormente y como se reivindican en el apartado de reivindicaciones a continuación encuentran soporte experimental en los ejemplos siguientes.

Ejemplos

Ahora se hace referencia a los ejemplos siguientes, que junto con las descripciones anteriores ilustran algunas realizaciones de la invención de una manera no restrictiva.

Materiales y métodos

Materiales:

La atorvastatina se adquirió en Pfizer.

El etanol se adquirió en Bio Lab.

- 5 PBS (solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco) se adquirió en Biological Industries

VB-201 se disolvió a una concentración de 2,7 mg/ml en solución salina tamponada con fosfato (PBS) (Biological Industries, Israel) con etanol al 0,5% (Bio-Lab, Israel).

Medida del área de la lesión aórtica:

- 10 Se recogieron las aortas tras el sacrificio. El área con lesión se determinó escaneando la intensidad de la tinción de Sudán IV que se adhiere al tejido lesionado, utilizando el programa informático Image-Pro Plus (Media Cybernetics). Las áreas con lesión se calcularon en tres secciones diferentes de la aorta (arco aórtico, aorta torácica y aorta abdominal). El área con lesión aórtica total (suma de las áreas con lesión en las 3 secciones) se calculó como un porcentaje de la suma de las 3 áreas de las secciones.

Ensayo de colesterol en el plasma:

- 15 Las concentraciones de colesterol en el plasma se determinaron en el Bert W. Strassburger Lipid Center (Sheba Medical Center, Israel) usando un analizador Cobas Mira (Roche) y un reactivo de colesterol (Roche/Hitach).

Análisis químico de la sangre:

- 20 El análisis químico de la sangre fue realizado por el Patological Chemistry Institute Laboratory (Sheba Medical Center, Israel) usando un espectrofotómetro AU2700® (Olympus) y los reactivos Olympus apropiados. Los parámetros evaluados fueron urea, creatinina, glucosa, potasio, sodio, cloruro, calcio total, fósforo, ácido úrico, bilirrubina, SGOT, SGPT, LDH, CPK total, CPK-MB, CK-MB %, proteína total, albúmina, globulina, fosfatasa alcalina y niveles de osmolalidad.

Evaluación de seguridad:

- 25 La seguridad y tolerabilidad de los regímenes de VB-201 se valoran evaluando la incidencia de hallazgos anormales en las mediciones siguientes:

signos vitales: presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia del pulso, frecuencia respiratoria, temperatura corporal;

examen físico;

electrocardiograma de 12 derivaciones;

- 30 análisis en laboratorio de muestras de sangre para: hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio, concentración media de hemoglobina corpuscular, recuento de glóbulos rojos, recuento de glóbulos blancos, recuento diferencial de glóbulos blancos, recuento de plaquetas, recuento de neutrófilos, colesterol LDL y HDL, colesterol total, triglicéridos, glucosa, urea, sodio, potasio, creatinina, calcio, cloruro, fosfato inorgánico, creatinina fosfocinasa, aspartato transaminasa, alanina transaminasa, γ -glutamyl transferasa, fosfatasa alcalina, proteínas totales, albúmina, bilirrubina total e indirecta;
- 35

análisis de orina rutinario; y

todos los episodios adversos, sean o no considerados graves, y si se consideran o no relacionados con el agente en investigación, de acuerdo con los criterios de la buena práctica clínica.

- 40 Los episodios adversos se definen como relacionados con el tratamiento siempre que no haya una relación temporal irrazonable entre la administración y el inicio del episodio adverso, no hay una relación causal biológicamente plausible entre el tratamiento y el episodio adverso, y/o hay una explicación alternativa claramente más probable para el episodio adverso.

Ejemplo 1

Tratamiento combinado con atorvastatina y VB - 201 para la aterosclerosis

- 45 Se provocó aterosclerosis en conejos blancos machos de New Zealand (hsdIF: NZ, Harlan) suministrando a los conejos una dieta rica en colesterol (colesterol al 0,5% p/p) durante 14 semanas. Los conejos se asignaron a cuatro grupos de tratamiento (7 u 8 animales por grupo): a) tratamiento con atorvastatina; b) tratamiento con VB-201; c) tratamiento combinado con atorvastatina + VB-201; y d) PBS con etanol al 0,5% (grupo de referencia).

- 50 La atorvastatina se administró complementando la dieta con 50 mg/kg de atorvastatina, que corresponde a una dosis diaria de aproximadamente 2,5 mg/kg, basada en un consumo diario de alimentos de aproximadamente 125 gramos por conejo y un peso promedio de 2,5 kg.

Se administró VB-201 diariamente (5 días por semana) por sonda oral de la solución madre (2,7 mg/ml) a un volumen de 1,5 ml por kg de peso corporal, que corresponde a una dosis de aproximadamente 4 mg/kg.

Los conejos se sacrificaron, al final de 14 semanas, y los efectos de los tratamientos se evaluaron midiendo las áreas de lesión aórtica y las concentraciones de colesterol en el plasma, y el análisis químico rutinario de la sangre (como se describió anteriormente). Las concentraciones de colesterol plasmático también se determinaron después de 5 semanas de la dieta alta en colesterol.

Como se muestra en la figura 1, el tratamiento con atorvastatina redujo las áreas de lesión aórtica en un 33% y el tratamiento con VB-201 redujo las áreas de lesión aórtica en un 39% en comparación con el grupo de referencia, mientras que el tratamiento combinado con atorvastatina + VB-201 redujo las áreas de lesión aórtica en un 53% en comparación con el grupo de referencia.

Como se muestra en la tabla 1 a continuación, la atorvastatina redujo las concentraciones de colesterol considerablemente (solo o en combinación con VB-201), mientras que VB-201 de por sí no redujo las concentraciones de colesterol.

Tabla 1: Concentraciones medias de colesterol después de una dieta rica en colesterol durante 5 o 14 semanas

Tratamiento	Colesterol (mg/dl) (% de referencia)	
	5 semanas	14 semanas
Atorvastatina (2,5 mg/kg)	580 (56%) **	1.082 (64%) **
VB-201 (4 mg/kg)	1.303 (126%) *	2.195 (131%) *
Atorvastatina (2,5 mg/kg) + VB-201 (4 mg/kg)	609 (59%) **	1.163 (69%) **
Referencia	1.032 (100%)	1.679 (100%)

** estadísticamente significativo (con respecto a la referencia);

* estadísticamente no significativo (con respecto a la referencia)

Considerando juntos ambos grupos que recibieron atorvastatina juntos mostraron una correlación positiva significativa ($p < 0,05$) ($R^2 = 0,3$) entre las concentraciones de colesterol total en el plasma y el área lesionada tras el sacrificio, lo que indica que la reducción del área de la lesión por atorvastatina fue por reducción de las concentraciones de colesterol.

Como se muestra en la tabla 2 a continuación, la atorvastatina aumentó considerablemente las concentraciones de SGPT (glutámico pirúvico transaminasa sérica) y las concentraciones de fosfatasa alcalina, ya sea administrada sola ($p < 0,05$ en relación con la referencia, tanto para SGPT como para fosfatasa alcalina) o con VB-201 ($p < 0,05$ en relación con la referencia, para las concentraciones de SGPT), mientras que VB-201 no tuvo efecto aparente sobre las concentraciones de SGPT o fosfatasa alcalina, e incluso pareció atenuar el aumento provocado por la atorvastatina en las concentraciones de fosfatasa alcalina.

Tabla 2: Concentraciones medias de SGPT y fosfatasa alcalina después de una dieta rica en colesterol durante 14 semanas

Tratamiento	SGPT (IU/l) (% de referencia)	Fosfatasa alcalina (IU/l) (% de referencia)
Atorvastatina (2,5 mg/kg)	110,63 (235%)	104,63 (174%)
VB-201 (4 mg/kg)	45,13 (96%)	68,00 (113%)
Atorvastatin (2,5 mg/kg) + VB-201 (4 mg/kg)	120,43 (255%)	84,57 (141%)
Referencia	47,14 (100%)	1.679 (100%)

Los resultados anteriores indican que VB-201 aumenta de forma sorprendente y sinérgica la capacidad de las estatinas para inhibir el crecimiento de las lesiones, aun cuando VB-201 no contribuye a la reducción de las concentraciones de colesterol, que es el mecanismo terapéutico de las estatinas.

Los resultados anteriores indican además que VB-201 es más seguro que la atorvastatina, y que la administración conjunta de VB-201 con atorvastatina no empeora los efectos secundarios adversos de la atorvastatina, sino que más bien los minimiza.

Ejemplo 2

Tratamiento combinado de acetato de glatirámico y VB - 201 en modelo de colitis provocada por dextrano sulfato de sodio (DSS)

Se provocó colitis en ratones con sulfato de sodio dextrano (DSS), para servir como un modelo de trastornos inflamatorios. Se administró una solución de DSS al 2% en el agua de bebida de los ratones los días 0-4, 19-23 y 32-36 del experimento.

- 5 Se administró VB-201 por sonda oral a dosis diarias de 0,04, 0,4 o 4 mg/kg, comenzando 5 días antes de la inducción de la enfermedad (es decir, el primer día de administración de DSS). En un tratamiento alternativo, se administraron 2 mg de acetato de glatirámico a cada ratón por vía subcutánea, diariamente desde el día 0. Cada grupo de tratamiento incluyó 20 ratones. Como referencia negativa, a 15 ratones se les administró vehículo (PBS con etanol al 0,5%) por sonda gástrica comenzando 5 días antes de la inducción de la enfermedad. Como referencias positivas, a 8 ratones se les administró vehículo (PBS con etanol al 0,5%) por sonda gástrica comenzando 5 días antes de la inducción de la enfermedad, sin tratamiento con DSS, y 5 ratones no recibieron tratamiento en absoluto. Los ratones se sacrificaron el día 39, y se determinó su longitud y peso del colon.

Los ratones se calificaron según un índice de actividad de la enfermedad (DAI), basado en la puntuación media de pérdida de peso, consistencia de las heces y hemorragia, de la siguiente manera:

Puntuación	Pérdida de peso (%)	Consistencia de las heces	Hemorragia oculta/visible
15 0	Ninguna	Normal	Normal
1	1-5		
2	5-10	Suelta	
3	10-15		
4	> 15	Diarrea	Hemorragia visible

20

Como se muestra en la figura 2, el tratamiento con acetato de glatirámico dio como resultado el 100% de supervivencia hasta el día 23, con disminución de la supervivencia por debajo de la de los ratones de referencia el día 39, mientras que el tratamiento con VB-201 en todas las dosis probadas dio como resultado una supervivencia de al menos 80% el día 39.

- 25 Asimismo, como se muestra en figura 3, el acetato de glatirámico redujo el DAI de ratones hasta aproximadamente el día 20 (fase aguda) y no redujo el DAI posteriormente, mientras que VB-201 en todas las dosis ensayadas redujo el DAI de ratones después de aproximadamente el día 20 (fase crónica), sin reducir el DAI de antemano.

Además, VB-201 redujo la pérdida de peso corporal durante el período de los días 17-24, mientras que el acetato de glatirámico redujo la pérdida de peso durante el período de los días 8 a 22.

- 30 Como se muestra en figura 4, VB-201 revirtió parcialmente el acortamiento provocado por DSS de la longitud del colon a todas las dosis ensayadas, mientras que el acetato de glatirámico no fue eficaz. Curiosamente, el tratamiento con 0,04 mg/kg de VB-201 fue más eficaz que a dosis mayores de VB-201.

Como se muestra en la figura 5, VB-201 en todas las dosis ensayadas revirtió en parte el aumento provocado por DSS en las relaciones peso/longitud del colon. El acetato de glatirámico tuvo un efecto similar.

- 35 Los resultados anteriores indican que el acetato de glatirámico y el VB-201 tienen diferentes efectos beneficiosos que pueden complementarse entre sí.

El efecto de VB-201 en combinación con acetato de glatirámico se probó por lo tanto usando el modelo de colitis provocada por DSS anterior. Se administró VB-201 a un grupo por sonda oral a dosis diarias de 0,4 mg/kg, comenzando 5 días antes de la inducción de la enfermedad. Se administró acetato de glatirámico a un segundo grupo por vía subcutánea a una dosis diaria de 2 mg por ratón, desde el día 0. Otro grupo recibió tanto VB-201 como acetato de glatirámico como se describió anteriormente. Cada grupo de tratamiento incluyó 20 ratones. Como referencias, a los ratones se les administró vehículo (PBS con etanol al 0,5%) por sonda comenzando 5 días antes de la inducción de la enfermedad, con (20 ratones, referencia negativa) o sin (7 ratones, referencia positiva) tratamiento con DSS.

- 45 Como se muestra en Figura 6, VB-201 en combinación con acetato de glatirámico revirtió el acortamiento inducido por DSS de la longitud del colon considerablemente más que VB-201 o acetato de glatirámico solo. El aumento en la longitud del colon obtenido con VB-201 + acetato de glatirámico (en relación con los ratones de referencia con colitis inducida por DSS) fue mayor que la suma de los aumentos en la longitud del colon obtenidos con VB-201 y acetato de glatirámico solo.

- 50 Los resultados anteriores indican que VB-201 y acetato de glatirámico combinados presentan un efecto antiinflamatorio sinérgico.

Ejemplo 3

Eficacia de VB - 201 con estatinas en pacientes con elevadas concentraciones de proteína C-reactiva de alta sensibilidad (hs - CRP)

Como se muestra en el ejemplo 1, el tratamiento con VB-201 en combinación con estatinas es particularmente eficaz contra la aterosclerosis. Además, se demostró previamente que VB-201 es eficaz para reducir las concentraciones de proteína C-reactiva (CRP), marcador de inflamación, en humanos sanos. Por lo tanto, se investiga la eficacia de VB-201 en la reducción de la inflamación en pacientes tratados con estatinas.

- 5 Se realizó un estudio aleatorio, doble a ciegas, en Fase II en pacientes con concentraciones elevadas de PCR que recibieron VB-201 junto con estatinas en comparación con los pacientes que recibieron estatinas solas.

Se seleccionan los pacientes que tienen una concentración de PCR (según lo determinado por un ensayo de PCR de alta sensibilidad) entre 2 y 10 mg/l en 2 pruebas por separado, y que han recibido una dosis alta estable de estatinas durante al menos 3 meses. Las dosis altas de estatinas incluyen ≥ 20 mg/día de atorvastatina o ≥ 10 mg/día

- 10 de rosuvastatina o ≥ 40 mg/día de simvastatina.

Después del examen y establecimiento de un valor de referencia, se asignan aleatoriamente pacientes elegibles para recibir 5, 20, 40, 80, 120 o 240 mg al día de VB-201, o placebo, por un período de 4 semanas. Las dosis se administran por vía oral a la hora del desayuno. Todos los pacientes continúan recibiendo estatinas a la misma dosis utilizada antes del ingreso al estudio.

- 15 La eficacia de cada nivel de dosis de VB-201 en relación con el placebo se determina midiendo el cambio absoluto y porcentual desde el valor de referencia para valores de ensayo de PCR de alta sensibilidad en las semanas 2, 4 y 8.

Otros criterios incluyen el cambio desde el valor de referencia las semanas 2, 4 y 8 de concentraciones de biomarcadores inflamatorios adicionales (p. ej., IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17, IL-22, IL-23, IFN- α , IFN- γ , TNF- α , MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , IL-12 p40, IL-12 p70, MPO, SAA y/o IL-8).

- 20 La seguridad de la administración de VB-201 se evalúa como se describió anteriormente por examen físico, incidencia de efectos adversos, signos vitales, análisis clínicos, hematología, análisis de orina y electrocardiogramas.

Las comparaciones estadísticas se realizan usando una comparación de dos lados con un nivel de significación del 5%.

- 25 Aunque la invención se ha descrito junto con realizaciones específicas de la misma, es evidente que muchas alternativas, modificaciones y variaciones serán evidentes para los expertos en la técnica. En consecuencia, se pretende abarcar todas las alternativas, modificaciones y variaciones que caen dentro del amplio alcance de las reivindicaciones adjuntas.

- 30 Además, la cita o identificación de cualquier referencia en esta solicitud no debe interpretarse como una admisión de que dicha referencia está disponible como técnica anterior a la presente invención. En la medida en que se usen los encabezados de las secciones, no deben interpretarse como necesariamente restrictivos.

REIVINDICACIONES

1. VB-201, 1-hexadecil-2-(4'-carboxibutil)-glicerol-3-fosfocolina, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno inflamatorio, en donde una cantidad terapéuticamente eficaz de VB-201 debe administrarse por vía oral a un paciente humano que lo necesita, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz de VB-201 es una
5 dosis diaria de 160 mg, donde la dosis diaria se efectúa administrando una forma farmacéutica unitaria que comprende 40 mg u 80 mg de VB-201 varias veces al día diferentes momentos durante el día.
2. VB-201 para su uso según la reivindicación 1, en donde la dosis diaria se efectúa administrando dos formas farmacéuticas unitarias, cada una de las cuales comprende 80 mg de VB-201, en diferentes momentos durante el día.
- 10 3. VB-201 para el uso de la reivindicación 1 o 2, en donde la enfermedad o trastorno inflamatorio es:
- (i) una enfermedad o trastorno gastrointestinal inflamatorio seleccionado del grupo que consiste en colitis, ileítis, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria crónica, síndrome inflamatorio intestinal, celiaquía, una úlcera, una úlcera cutánea, una úlcera de decúbito, una úlcera gástrica, una úlcera péptica, una úlcera bucal, una úlcera nasofaríngea, una úlcera esofágica, una úlcera duodenal y una úlcera gastrointestinal,
- 15 (ii) una enfermedad o trastorno autoinmunitario seleccionado del grupo que consiste en artritis reumatoide crónica, artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso diseminado, esclerodermia, enfermedad mixta del tejido conectivo, poliarteritis nudosa, polimiositis/dermatomiositis, síndrome de Sjögren, enfermedad de Behçet, esclerosis múltiple, diabetes autoinmunitaria, enfermedad de Hashimoto, mixedema primario, anemia perniciosa, miastenia grave, hepatitis crónica activa, anemia hemolítica autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica idiopática, uveítis, vasculitis y trombocitopenia inducida por heparina,
- 20 (iii) una enfermedad o trastorno inflamatorio cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en enfermedades o trastornos oclusivos, aterosclerosis, una valvulopatía cardíaca, estenosis, reestenosis, estenosis intra-stent, infarto de miocardio, arteriopatía coronaria, síndromes coronarios agudos, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho, isquemia miocárdica, trombosis, granulomatosis de Wegener, arteritis de Takayasu, síndrome de Kawasaki, enfermedad o trastorno autoinmunitario antifactor VIII, vasculitis necrosante microvascular, poliangeítis microscópica, síndrome de Churg y Strauss, glomerulonefritis necrosante focal pauci-inmune, glomerulonefritis semilunar, síndrome antifosfolípido, insuficiencia cardíaca inducida por anticuerpos, púrpura trombocitopénica, anemia hemolítica autoinmunitaria, autoinmunidad cardíaca, enfermedad o trastorno de Chagas, y autoinmunidad de linfocitos T anti-cooperadores,
- 25 (iv) una enfermedad o trastorno cerebrovascular inflamatorio seleccionado del grupo que consiste en embolia cerebral, inflamación cerebrovascular, hemorragia cerebral e insuficiencia arterial vertebral, o
- 30 (v) una enfermedad o trastorno vascular periférico seleccionado del grupo que consiste en gangrena, vasculopatía diabética, enfermedad intestinal isquémica, trombosis, retinopatía diabética y nefropatía diabética.
4. VB-201 para el uso de la reivindicación 1 o 2, en donde la enfermedad o trastorno inflamatorio es la colitis.
- 35 5. VB-201 para el uso de la reivindicación 1 o 2, en donde la enfermedad o trastorno cardiovascular inflamatorio es la aterosclerosis.
6. VB-201 para el uso de la reivindicación 1 o 2, en donde la enfermedad o trastorno cardiovascular inflamatorio es el síndrome coronario agudo.
7. VB-201 para el uso de la reivindicación 1 o 2, en donde la enfermedad o trastorno cardiovascular inflamatorio es
40 la angina de pecho.
8. VB-201 para el uso de la reivindicación 1 o 2, en donde la enfermedad o trastorno cerebrovascular inflamatorio es la embolia cerebral.
9. VB-201 para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde una cantidad terapéuticamente eficaz de acetato de glatirámico se va a administrar junto con VB-201.
- 45 10. VB-201 para el uso de la reivindicación 9, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz de acetato de

glatirámero está comprendida en el intervalo de 2 a 200 mg/día.

11. VB-201 para el uso de la reivindicación 1, en donde la enfermedad o trastorno inflamatorio es una enfermedad o trastorno proliferativo.

12. VB-201 para el uso de la reivindicación 11, en donde la enfermedad o trastorno proliferativo es el cáncer.

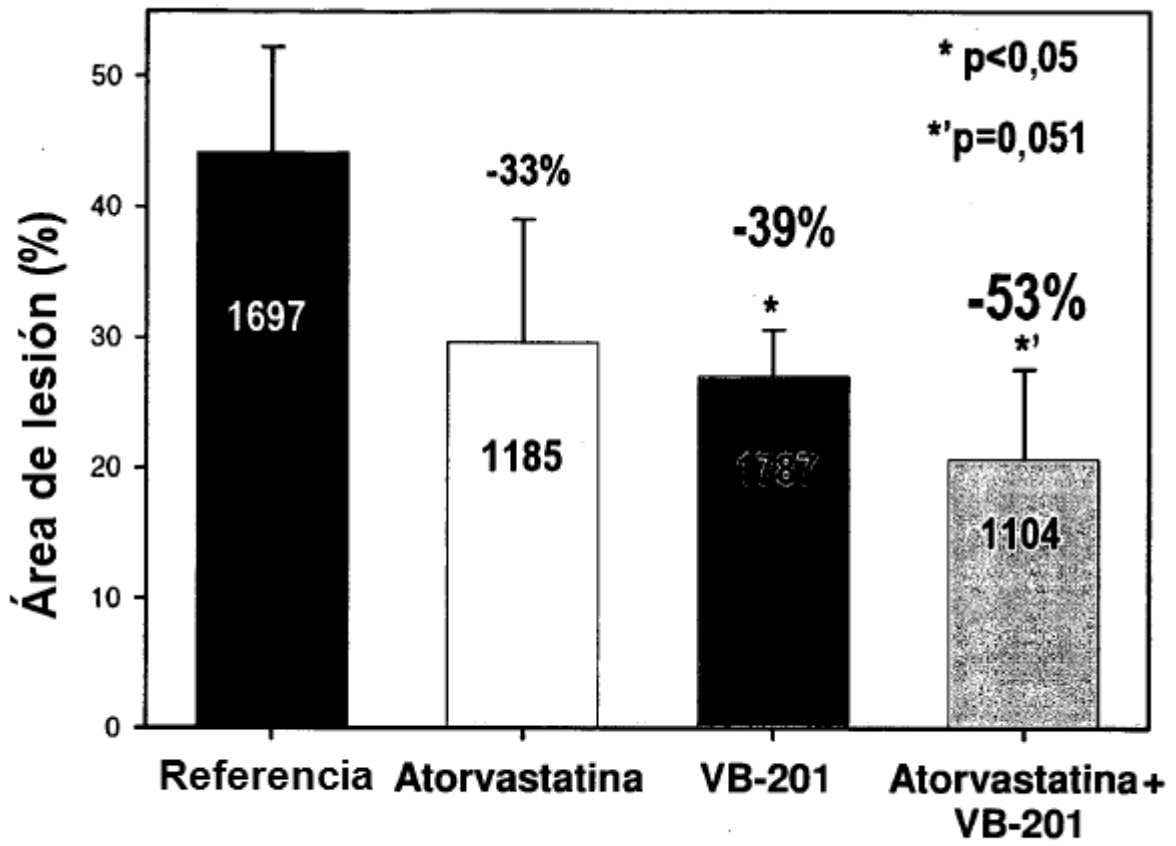


FIG. 1

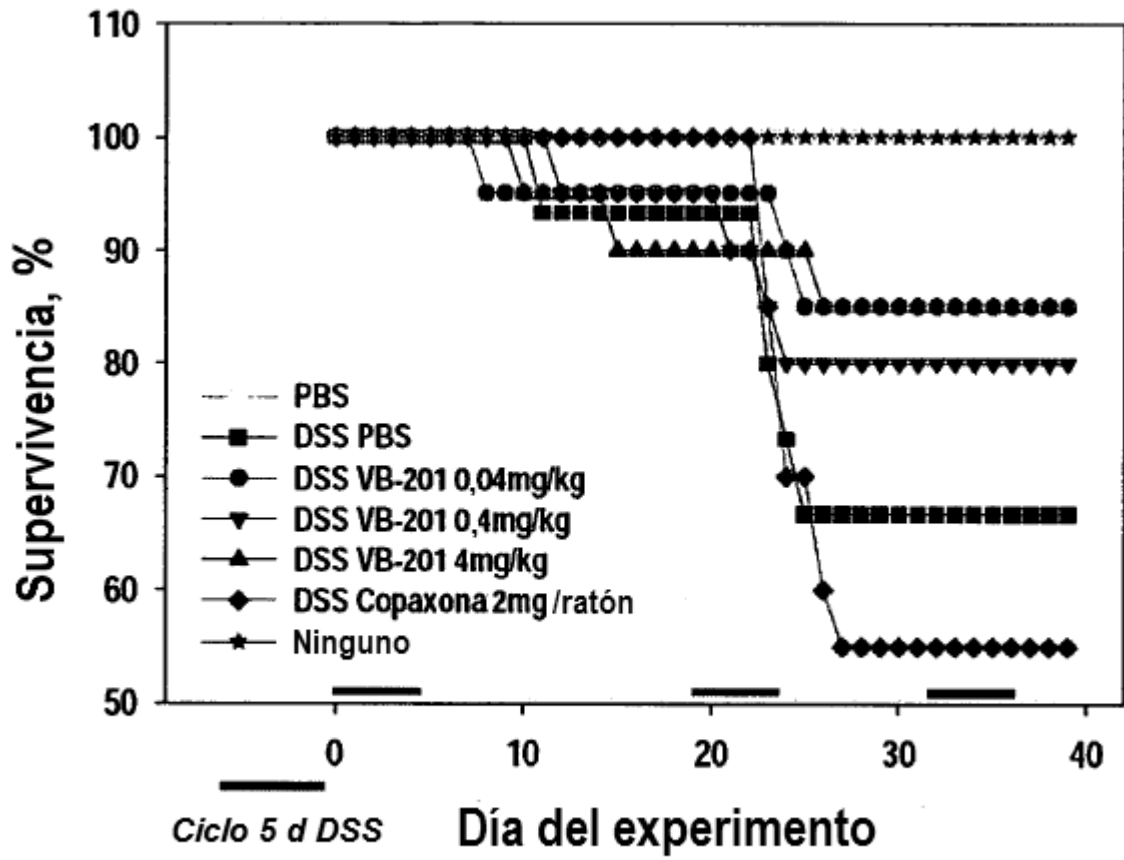


FIG. 2

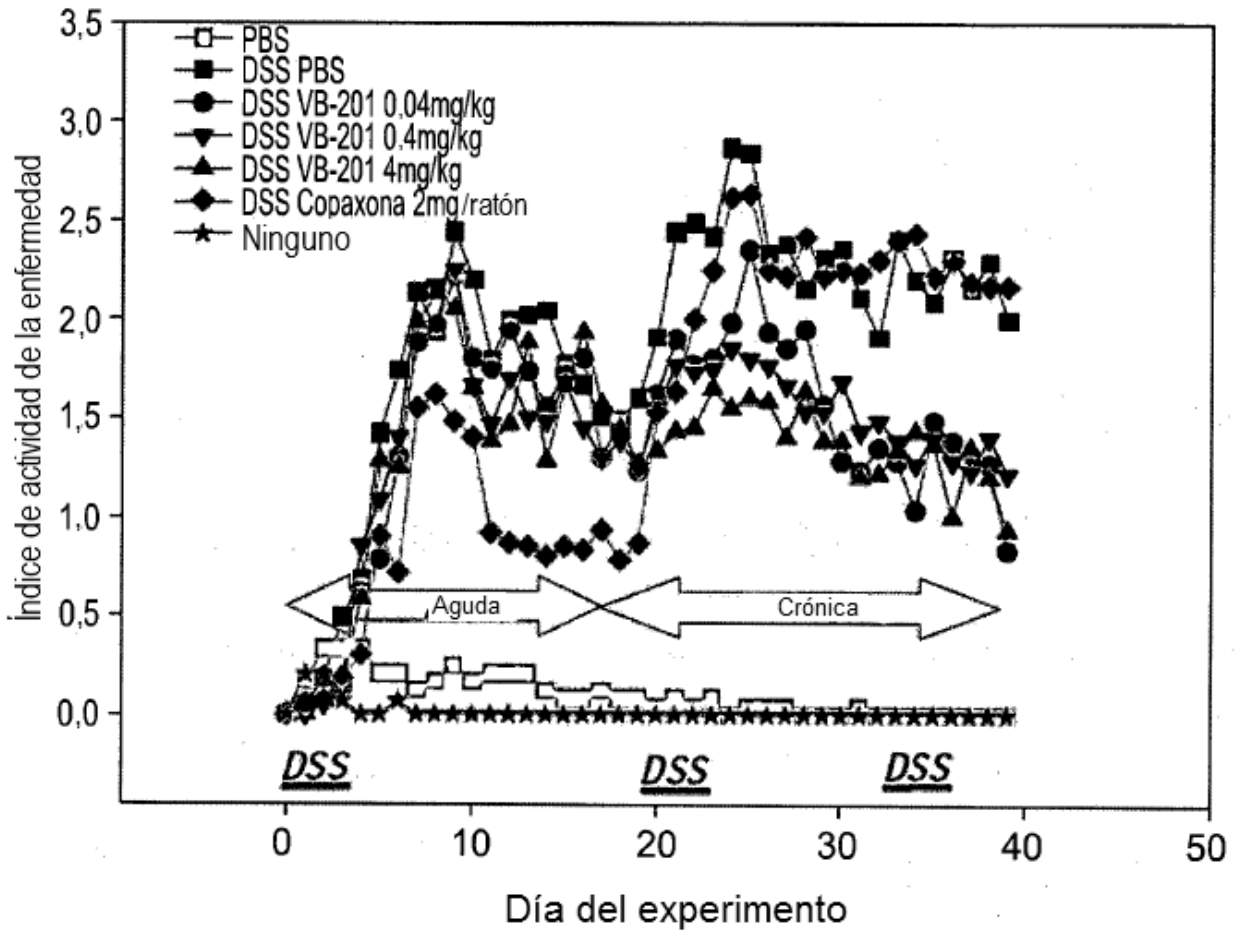


FIG. 3

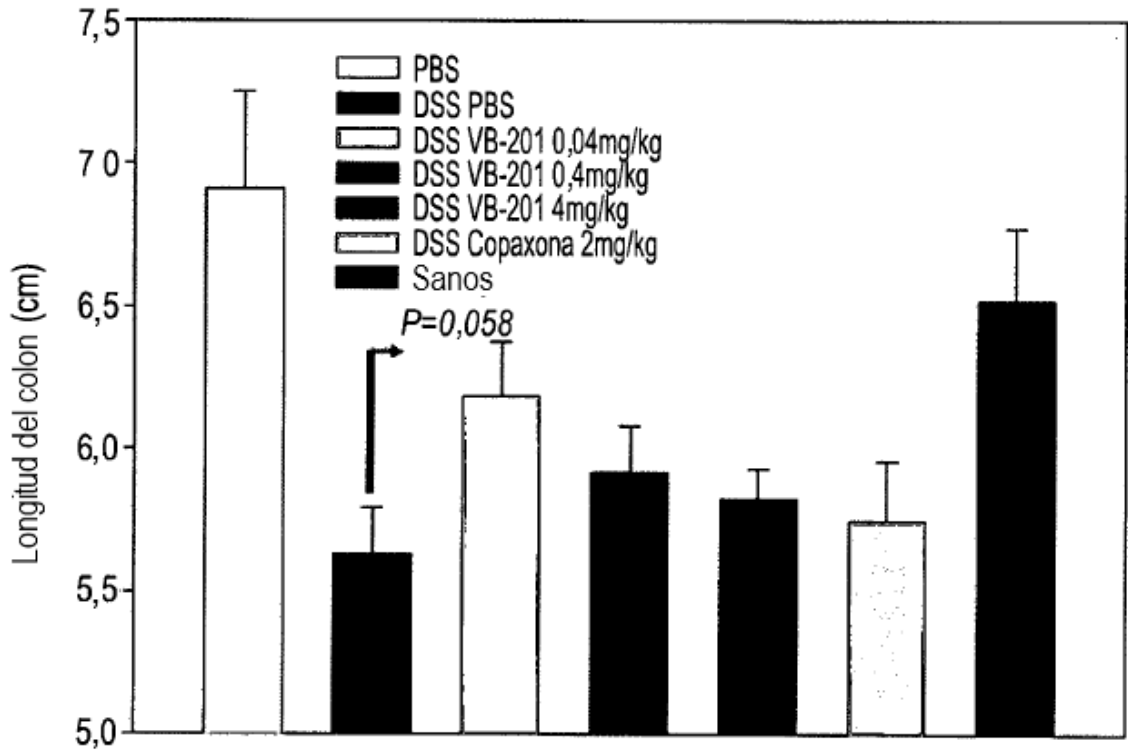


FIG. 4

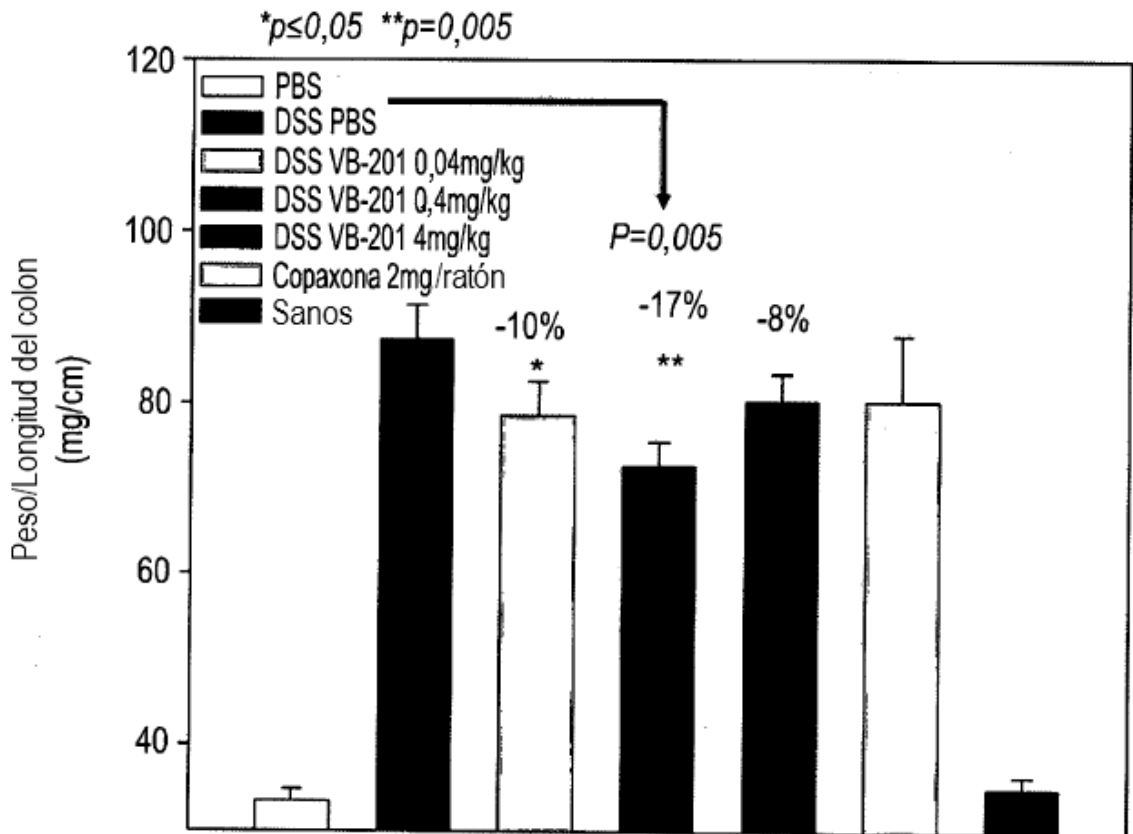


FIG. 5

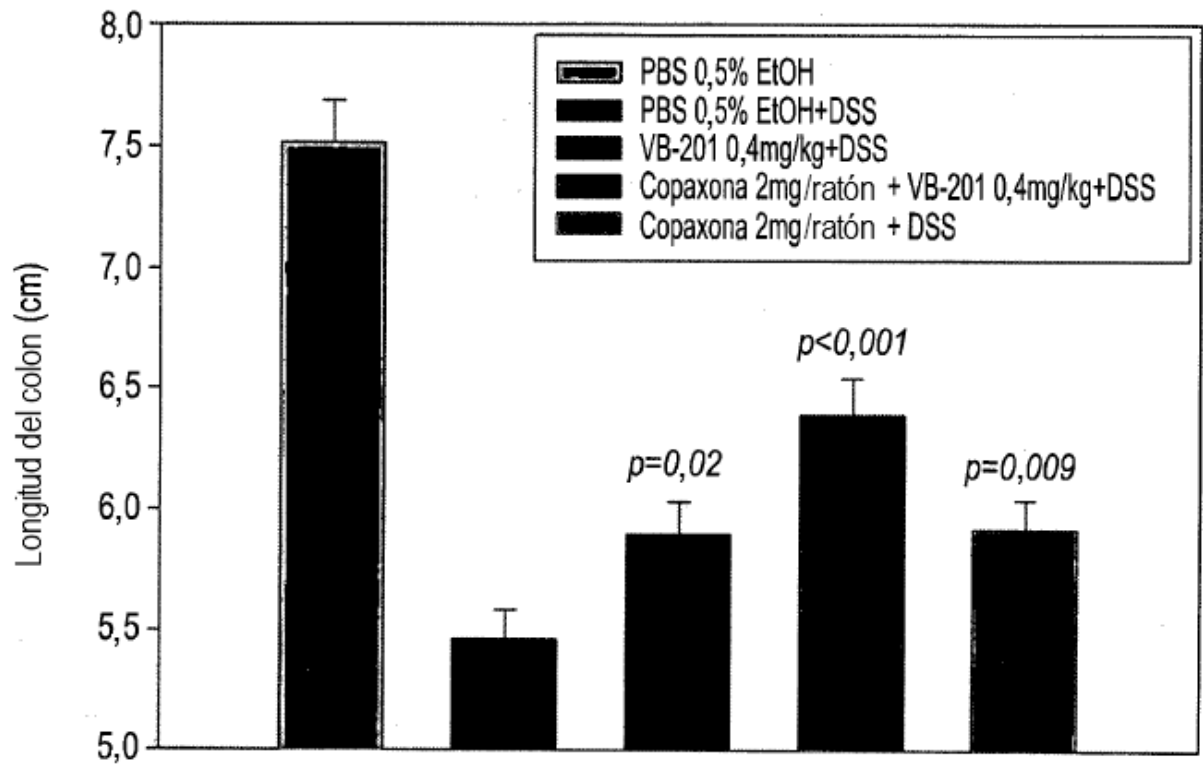


FIG. 6